

**GUSTAVO FRENSCH**

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS DE SÍNTESE  
UTILIZANDO CATALISADORES DE ZINCO E PALÁDIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química, Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Marques

Curitiba

Agosto 2014

Dedico este trabalho aos meus pais,  
Agostinho e Denise, pelo total apoio.  
Vocês tornaram este trabalho possível.

## AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial aos meus pais Agostinho e Denise, minha irmã Carolina, meu cunhado José e aos meus sobrinhos João e Pedro, pelo constante apoio durante toda a minha vida.

Ao Professor Francisco de Assis Marques, pela orientação, motivação, amizade e auxílio desde o tempo da Iniciação Científica.

À Professora Arlene Gonçalves Corrêa, pela ajuda, orientação e amizade. Também por ter me recebido em seu laboratório durante os seis meses que passei em São Carlos.

To Professor Patrick J. Walsh, for receiving me at his lab during a year and for all the advices and help during my stay.

Aos amigos de todos os tempos do LECOSIN (e agregados), Ademir, Angelita, Carlos, Celso, César, Diego, Edison, Kahlil, Laiéli, Marcos, Marina, Ricardo e Vinícius, por toda a ajuda e risadas no laboratório.

Aos amigos do LSPN, da UFSCar: Ana, Diego, Júlia, Karla, Lucas, Marcio, Rodrigo, Valdir e Vanessa.

To all friends from Walsh Group: Ana, Baris, Bing, Byeong-Seon, Elmira, Gao Feng, Ismael, Jagjt, Jerome, Jiadi, Kevin, Ludovic, Maria, Mengnan, Min Yan, Nusrah, Sonia, Soumi, Tiezheng, Sheng-Chun (Henry), Yuying, Xinyuan.

À todos os amigos, professores e funcionários do Departamento de Química, em especial ao Marcelino, pela constante ajuda com todos os (milhares de) problemas durante todos estes anos.

À Professora Beatriz Helena Lameiro de Noronha Sales Maia, pela ajuda durante o trabalho.

Aos Professores Brás Heleno de Oliveira, Leandro Piovan e Luiz Pereira Ramos, pelas significativas contribuições na qualificação.

Aos meus amigos da vida inteira André, Caio, Carla, Felipe, Gabriel, Idmar e Rafael, por estarem sempre presentes, mesmo à distância.

Também aos amigos Andréia, Aninha, Darlene, Francisco, Geiser, Gilmar, Júlia, Loraine, Luiz Fernando, Marco, Patrícia, Paula e Terezinha. Amizades que corrigiram o passado, já que nos tornamos amigos de infância mesmo depois de adultos.

To all the great people I met while in Philly: Kevin, Min Yan, Ludo, Jerome and Sonia "Oh My God, You Are French", for all the fun times we had, all the margaritas we drank, all the trips we made and all the basketball games we played (but we don't need to remember the time we were humiliated by kids). Thanks too to Jennifer, who was very important despite the short time we had.

Aos amigos da Manocchio Triathlon Team, em especial aos professores - Guilherme, Gustavo, Rafael, Raul e Zé - e aos amigos Aline, Andréia, Bianca, Breno, Giovana, Mauro, Miro, Lindeval, Leilane, Jaqueline e Juliano, pela companhia nos treinos, amizade e por me ajudar a descontar qualquer frustração na água, no asfalto ou no pedal.

A todos que, de uma forma ou de outra, me ajudaram a fazer este trabalho.

"Existe uma teoria que diz que, se um dia alguém descobrir exatamente para que serve o Universo e por que ele está aqui, ele desaparecerá instantaneamente e será substituído por algo ainda mais bizarro e inexplicável.

Existe uma segunda teoria que diz que isso já aconteceu."

(Douglas Adams)

## SUMÁRIO

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUÇÃO GERAL .....	5
CAPÍTULO 1 .....	7
I.1 Catálise Assimétrica .....	9
I.2 Adição de Dietilzinco a Aldeídos.....	10
I.3 Alcoóis Quirais .....	18
II. OBJETIVOS .....	20
II.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	21
III.1 Síntese dos ligantes.....	22
III.2 Otimização das condições para a adição de dietilzinco a aldeídos .....	27
III.3 Síntese do ligante derivado do (-)- $\alpha$ -pineno .....	33
III.4 Proposta de Mecanismo .....	35
IV. CONCLUSÃO .....	36
V. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	36
V.1 Preparação da (1S,2S,5S)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]heptan-3-ona (53).....	37
V.2 Preparação da (1S,2S,5S,E)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]heptan-3-ona oxima (54) .....	38
V.3 Preparação da (1S,2S,5S,E)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]heptan-3-ona oxima (54) utilizando irradiação de micro-ondas.....	39
V.4 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-3-amino-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]heptan-2-ol (55) .....	39
V.5 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-(piperidin-1-il)bíciclo[3.1.1]heptan-2-ol (56).....	40
V.6 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-morfolinobíciclo[3.1.1]heptan-2-ol (57) .....	41
V.7 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-(pirrolidin-1-il)bíciclo[3.1.1]heptan-2-ol (58).....	42
V.8 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-3-(dietilamino)-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]heptan-2-ol (59) .....	42
V.9 Preparação do (1R,2R,3S,5R)-2,6,6-trimetil-3-(piperidin-1-il)bíciclo[3.1.1]heptan-2-ol (56b) .....	43
CAPÍTULO 2 .....	50

<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>I.1 Histórico.....</b>	<b>51</b>
<b>I.2 Processos de acoplamentos cruzados desprotonativos (PACD) ..</b>	<b>59</b>
<b>I.3 Funcionalização de ligação C–H aplicada à síntese .....</b>	<b>62</b>
<b>I.4 Acoplamento cruzado desprotonativo de benzenos alílicos .....</b>	<b>63</b>
<b>I.5 Acoplamento cruzado desprotonativo de tioéteres .....</b>	<b>64</b>
<b>II. OBJETIVOS .....</b>	<b>65</b>
<b>II.1 Objetivos Específicos .....</b>	<b>65</b>
<b>III. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>III.1 PACD DE BENZENOS ALÍLICOS .....</b>	<b>66</b>
<b>III.1.1 Benzilação .....</b>	<b>66</b>
<b>III.1.2 Otimização das condições reacionais para a reação de     acoplamento cruzado de benzenos alílicos.....</b>	<b>67</b>
<b>III.1.3 Efeito de diferentes brometos de arila na reação de arilação de     benzenos alílicos .....</b>	<b>71</b>
<b>III.2 TIOÉTERES .....</b>	<b>75</b>
<b>III.2.1 Benzilação .....</b>	<b>75</b>
<b>III.2.2 Otimização das condições reacionais.....</b>	<b>75</b>
<b>III.2.3 Influência da estrutura dos brometos de arila na reação de     acoplamento desprotonativo do sulfeto de benzil fenila.....</b>	<b>80</b>
<b>IV. CONCLUSÃO .....</b>	<b>85</b>
<b>V. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>86</b>
<b>V.1 Determinação Das Melhores Condições Reacionais Para A Reação     De Arilação De Benzenos Alílicos Em Microescala .....</b>	<b>87</b>
<b>V.2 Procedimento Geral Para Arilação De Benzenos Alílicos.....</b>	<b>89</b>
<b>V.3 Determinação Das Melhores Condições Reacionais Para A Reação     De Arilação De Tioéteres Em Microescala .....</b>	<b>103</b>
<b>V.3.1 Avaliação do efeito das bases, solventes e dos sais de paládio         .....</b>	<b>103</b>
<b>V.3.2 Avaliação do efeito dos ligantes .....</b>	<b>104</b>
<b>V.4 Procedimentos Gerais Para Arilação De Tioéteres.....</b>	<b>106</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>126</b>
<b>APENDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS.....</b>	<b>143</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estruturas do (+) e (-)-limoneno .....	<b>8</b>
<b>Figura 2</b> – Talidomida .....	<b>8</b>
<b>Figura 3</b> – Ligantes quirais para adição de dietilzinco .....	<b>11</b>
<b>Figura 4</b> – DAIB modificado .....	<b>12</b>
<b>Figura 5</b> – Estrutura do TADDOL .....	<b>13</b>
<b>Figura 6</b> – $\beta$ -Hidróxi-oxazolinas quirais como ligantes .....	<b>15</b>
<b>Figura 7</b> – 1-Fenil-2-(1-pirrolidinol)-1-propanol .....	<b>15</b>
<b>Figura 8</b> – (R)-1,1,2-Trifenil-2-(piperidin-1-il)etanol .....	<b>16</b>
<b>Figura 9</b> – compostos 31a-g .....	<b>16</b>
<b>Figura 10</b> – Ligantes derivados do 2,3-epoxipropanol .....	<b>17</b>
<b>Figura 11</b> – Ligantes derivados do $\beta$ -pineno .....	<b>17</b>
<b>Figura 12</b> – Ligantes derivados do $\alpha$ -pineno .....	<b>18</b>
<b>Figura 13</b> – Estruturas da discodermolida e do taxol .....	<b>18</b>
<b>Figura 14</b> – Alguns produtos naturais obtidos a partir dos alcoóis quirais (R) ou (S)-3-hidroxi-butanoato de etila (42) .....	<b>20</b>
<b>Figura 15</b> – Rincoforol (49) e 1-octen-3-ol (50) .....	<b>20</b>
<b>Figura 16</b> – (-)-DAIB (10) e (-)-MIB (51) .....	<b>21</b>
<b>Figura 17</b> – RNH de $^1\text{H}$ do ligante 56 .....	<b>26</b>
<b>Figura 18</b> – Experimento de NOE do ligante 56 .....	<b>26</b>
<b>Figura 19</b> – Interações observadas no experimento de NOE, quando irradiando os hidrogênios do carbono 9 .....	<b>27</b>
<b>Figura 20</b> – Cromatogramas da adição de dietilzinco ao <i>m</i> -anisaldeído utilizando os ligantes 56 e 56b, respectivamente .....	<b>35</b>
<b>Figura 21</b> – Exemplos de produtos naturais sintetizados utilizando a funcionalização de ligações C–H .....	<b>63</b>
<b>Figura 22</b> – Ligantes PCy <sub>3</sub> e BrettPhos .....	<b>69</b>



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Reações de adição de dietilzinco .....	<b>10</b>
<b>Esquema 2</b> – Adição de dietilzinco utilizando (S)-leucinol como ligante .....	<b>11</b>
<b>Esquema 3</b> – Adição de dietilzinco utilizando (-)-DAIB como ligante .....	<b>11</b>
<b>Esquema 4</b> – Mecanismo de adição de dietilzinco .....	<b>12</b>
<b>Esquema 5</b> – Ligante derivado da fencona .....	<b>13</b>
<b>Esquema 6</b> – Síntese do aminoálcool 55, derivado do $\alpha$ -pineno.....	<b>22</b>
<b>Esquema 7</b> – Síntese dos ligantes quirais.....	<b>23</b>
<b>Esquema 8</b> – Síntese do ligante 56b.....	<b>33</b>
<b>Esquema 9</b> – Proposta de mecanismo da adição de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante 56.....	<b>35</b>
<b>Esquema 10</b> – Proposta de mecanismo da adição de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante 56.....	<b>36</b>
<b>Esquema 11</b> – Inserção assimétrica intermolecular de carbenóides a cicloalcanos.....	<b>52</b>
<b>Esquema 12</b> – Arilação regiosseletiva de ligação C–H .....	<b>52</b>
<b>Esquema 13</b> – Borilação de ligações C–H .....	<b>53</b>
<b>Esquema 14</b> – Alquilação intramolecular enantiosseletiva de ligações C–H...	<b>53</b>
<b>Esquema 15</b> – Reações de oxidação de ligação C–H.....	<b>54</b>
<b>Esquema 16</b> – Síntese do hapalindol Q .....	<b>54</b>
<b>Esquema 17</b> – Arilação de ligações C–H .....	<b>55</b>
<b>Esquema 18</b> – Acoplamento arila-arila.....	<b>55</b>
<b>Esquema 19</b> – Reações de alquilação de ligações C–H .....	<b>56</b>
<b>Esquema 20</b> – Acoplamento de N-acetilindóis e compostos aromáticos .....	<b>56</b>
<b>Esquema 21</b> – Oxidação de ligações C–H de carbonos $sp^3$ .....	<b>57</b>
<b>Esquema 22</b> – Arilação direta de aril(azaaril)metanos .....	<b>57</b>
<b>Esquema 23</b> – Arilação direta de lidas de N-iminopiridínio .....	<b>58</b>
<b>Esquema 24</b> – Alquilação enantiosseletiva de ligações C–H .....	<b>58</b>
<b>Esquema 25</b> – Arilação direta de carbonos benzílicos de heterocíclicos deficientes de elétrons .....	<b>58</b>
<b>Esquema 26</b> – Arilação direta de N-heterociclos com ácidos de Lewis.....	<b>59</b>
<b>Esquema 27</b> – Arilação de complexos $(\eta^6\text{-areno})\text{Cr}(\text{CO})_3$ .....	<b>59</b>
<b>Esquema 28</b> – Arilação de C–H de diarilmetanos. ....	<b>60</b>

<b>Esquema 29</b> – Arilação de sulfóxidos de metila .....	<b>60</b>
<b>Esquema 30</b> – Arilação de sulfonas de metila.....	<b>61</b>
<b>Esquema 31</b> – Arilação de amidas .....	<b>61</b>
<b>Esquema 32</b> – Arilação de óxidos de fosfinas.....	<b>61</b>
<b>Esquema 33</b> – Síntese de diarilmetilaminas.....	<b>62</b>
<b>Esquema 34</b> – Ciclo catalítico da Reação de Heck vs. PACD.....	<b>64</b>
<b>Esquema 35</b> – Ciclo catalítico do PACD de tioéteres.....	<b>65</b>
<b>Esquema 36</b> – Reação de benzilação de benzenos alílicos.....	<b>66</b>
<b>Esquema 37</b> – PACD de benzenos alílicos .....	<b>70</b>
<b>Esquema 38</b> – PACD de tioéteres.....	<b>78</b>
<b>Esquema 39</b> – Ciclo catalítico da formação do produto e do subproduto do PACD de tioéteres.....	<b>80</b>

## LISTA DE TABELAS

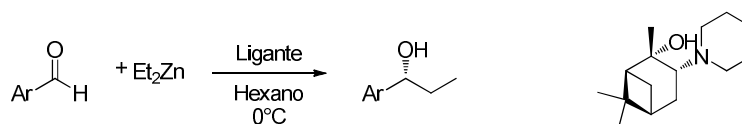
<b>Tabela 1</b> – Taxa de conversão do benzaldeído em álcool com os respectivos e.e. e configuração frente aos ligantes usados .....	<b>14</b>
<b>Tabela 2</b> – Otimização da reação de formação da oxima em microondas .....	<b>23</b>
<b>Tabela 3</b> – Dados de RMN de $^1\text{H}$ , RMN de $^{13}\text{C}$ , HMBC e NOE do ligante 4....	<b>25</b>
<b>Tabela 4</b> – Resultados das reações utilizando diferentes ligantes para adição de dietilzinco ao <i>m</i> -anisalaldeído .....	<b>28</b>
<b>Tabela 5</b> – Resultado das reações de adição de dietilzinco ao <i>m</i> -anisalaldeído utilizando diferentes solventes .....	<b>29</b>
<b>Tabela 6</b> – Resultado das reações de adição de dietilzinco ao <i>m</i> -anisalaldeído, utilizando diferentes porcentagens do ligante. ....	<b>30</b>
<b>Tabela 7</b> – Resultado dos testes da adição de dietilzinco ao <i>m</i> -anisalaldeído utilizando líquido iônico ou tetraisopropóxido de titânio .....	<b>31</b>
<b>Tabela 8</b> – Resultados da adição de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante 56 .....	<b>32</b>
<b>Tabela 9</b> – Resultado da adição de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante 56b .....	<b>34</b>
<b>Tabela 10</b> – Teste em HTE dos ligantes para a PACD de alilbenzenos .....	<b>67</b>
<b>Tabela 11</b> – Otimização da reação de alilbenzeno com bromobenzeno.....	<b>70</b>
<b>Tabela 12</b> – Reação de arilação do alilbenzeno utilizando vários brometos de arila .....	<b>72</b>
<b>Tabela 13</b> – Reação de arilação com derivados do alilbenzeno .....	<b>74</b>
<b>Tabela 14</b> – Resultados do HTE da arilação do sulfeto de benzil fenila .....	<b>76</b>
<b>Tabela 15</b> – Teste de bases, fontes de Paládio e solventes para arilação do sulfeto de benzil fenila .....	<b>77</b>
<b>Tabela 16</b> – Otimização das condições para arilação do sulfeto de benzil fenila .....	<b>78</b>
<b>Tabela 17</b> – Reação de arilação do sulfeto de benzil fenila com diferentes brometos de arila.....	<b>81</b>
<b>Tabela 18</b> – Reação de arilação de derivados do sulfeto de benzil fenila .....	<b>82</b>
<b>Tabela 19</b> – Reação de arilação do sulfeto de benzil piridila .....	<b>84</b>
<b>Tabela 20</b> – Reação de arilação de sulfetos alquilbenzílicos.....	<b>85</b>
<b>Tabela 21</b> – ligantes utilizados para o PACD de alilbenzenos .....	<b>88</b>

<b>Tabela 22 – ligantes testados para o PACD de tioéteres .....</b>	<b>105</b>
---	------------

## RESUMO

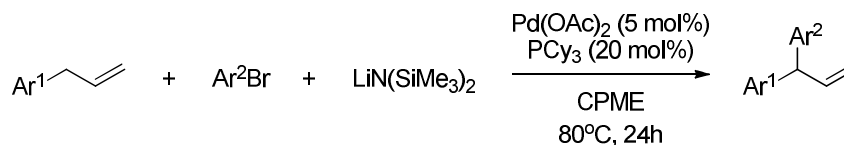
Na primeira parte do trabalho estudos foram realizados visando efetuar adições estereosseletivas de dietilzinco a aldeídos na presença de aminoálcoois quirais N-substituídos derivados do  $\alpha$ -pineno como catalisadores. Os rendimentos dos produtos de adição e os excessos enantioméricos obtidos nestas reações demonstram a potencialidade destes ligantes como indutores de quiralidade.

Também foi demonstrado que, mudando-se o enantiômero do  $\alpha$ -pineno utilizado como material de partida para a síntese dos ligantes, obtém-se o outro enantiômero do álcool como majoritário, na reação de adição de dietilzinco a aldeídos. Quando se utilizou o ligante derivado do (+)- $\alpha$ -pineno, o enantiômero obtido em excesso enantiomérico de até 94% foi o álcool *R*. Quando se utilizou o ligante derivado do (-)- $\alpha$ -pineno, obteve-se o *S* em excesso enantiomérico de até 88%.

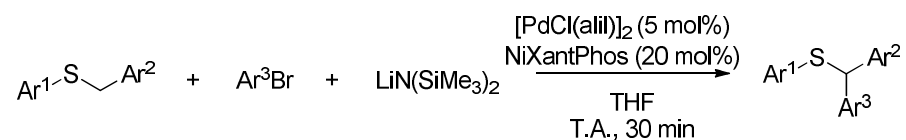


Na segunda parte do trabalho estudou-se Processos de Acoplamento Cruzados Desprotonativos (PACD) de benzenos alílicos e tioéteres com brometos de arila, utilizando catalisadores de paládio e  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  como base.

Para a metodologia de PACD de benzenos alílicos, houve a necessidade de minimizar a reação de Heck sofrida pelo material de partida. Estudos sistemáticos com diferentes ligantes permitiram determinar que o ligante triciclohexilfosfina,  $\text{PCy}_3$ , favorecia a reação desejada levando aos produtos de acoplamento com rendimentos de até 97%.



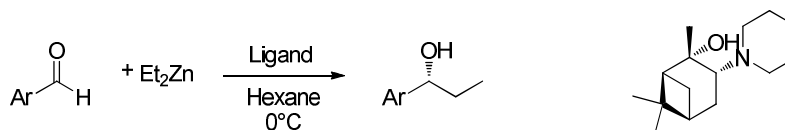
No Acoplamento Cruzado Desprotonativo de tioéteres, o problema enfrentado foi a degradação do produto, que sofria uma segunda reação catalisada por paládio, formando o diarilsulfeto. Para minimizar esta degradação do produto, a reação foi realizada à temperatura ambiente e em tempos de reação curtos. Com estas condições, os produtos foram obtidos com até 97% de rendimento.



## ABSTRACT

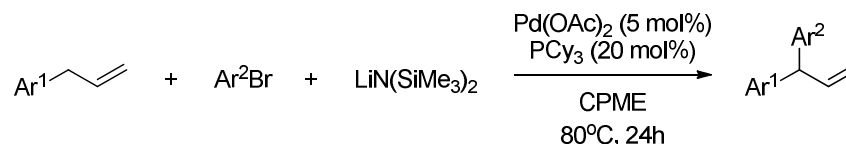
In the first part of this work, studies were conducted to make stereoselective additions of diethylzinc to aldehydes in the presence of chiral N-substituted amino alcohols derivatives of  $\alpha$ -pinene as catalysts. The yields and enantiomeric excesses of the addition products obtained in these reactions demonstrate the potential of these ligands to induce chirality.

It has also been shown that by changing the enantiomer of  $\alpha$ -pinene used as starting material for the synthesis of the ligands, the reaction of addition of diethylzinc to aldehydes yields the other alcohol enantiomer as the major compound. When using the ligand derived from (+)- $\alpha$ -pinene the (*R*)-enantiomer was obtained in enantiomeric excess up to 94%. When the ligand derived from (-)- $\alpha$ -pinene was used, the *S* enantiomer was obtained in enantiomeric excess of up to 88%.



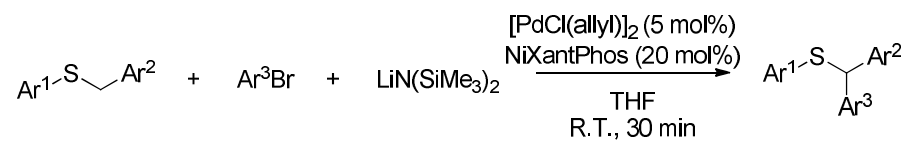
In the second part of the work we studied Deprotonative Cross-Coupling Processes (DCCP) of allylbenzenes and tioesters with aryl bromides using palladium catalysts and  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  as base.

For the methodology of DCCP of allylbenzenes, it was necessary to minimize the Heck reaction suffered by the starting material. Systematic studies with different ligands were used to determine the tricyclohexylphosphine ligand,  $\text{PCy}_3$ , favored the reaction leading to the desired coupling products in yields up to 97%.



For the deprotonative cross coupling of thioethers, the problem faced has been the degradation of the product, which underwent a second palladium-

catalyzed reaction to form a diarylsulfide compound. To minimize the formation of this byproduct, the reaction was carried out at room temperature and with short reaction times. Under these conditions, products were obtained in up to 97% yield.





## INTRODUÇÃO GERAL

Desde a realização da síntese da uréia por Wöhler em 1828, e, consequentemente, a queda da Teoria da Força Vital, segundo a qual apenas seres vivos poderiam produzir matéria orgânica, a Química Orgânica se desenvolveu e a síntese orgânica amadureceu, desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento da sociedade.<sup>1</sup>

A partir do século XX, principalmente, houve um maior desenvolvimento em síntese orgânica, devido a um melhor entendimento sobre os princípios envolvidos na formação e clivagem de ligações químicas, com a teoria eletrônica desenvolvida por Robinson, Ingold e Pauling, o entendimento dos arranjos conformacionais de moléculas, desenvolvido por Barton<sup>2</sup> e o conceito de retrosíntese, introduzido por Corey.<sup>3</sup> Todos estes avanços foram necessários para que os químicos pudessem planejar rotas de síntese com maior grau de confiabilidade e previsibilidade.

A síntese orgânica se desenvolveu mais rapidamente na segunda metade do século XX, devido à descoberta de muitas reações novas, principalmente reações de formação da ligação C–C e ao avanço dos reagentes organometálicos preparados a partir de metais de transição.<sup>4</sup> Até então, as atividades do químico orgânico eram basicamente a elucidação estrutural de produtos naturais, a investigação de reações básicas e a preparação de novas substâncias químicas.<sup>5</sup> Atualmente, em associação com a biologia, a medicina e as ciências ambientais e de materiais, a síntese orgânica tem um caráter ainda mais dinâmico e interdisciplinar.<sup>6</sup>

A partir da década de 80, os organometálicos com metais de transição desempenharam um papel fundamental na formação de ligações C–C, principalmente com os elementos paládio, zinco, níquel, ferro, cromo, molibdênio, manganês, ósmio, zircônio e rutênio, dentre outros.<sup>7</sup> As reações mais relevantes baseadas nestes elementos são as epoxidações assimétricas com titânio (epoxidação de Sharpless) e manganês (epoxidação de Jacobsen); as diidroxilações assimétricas com ósmio (diidroxilação de Sharpless); o acoplamento de Stille envolvendo reagentes organoestanho e paládio zerovalente; as reações de acoplamento envolvendo compostos organopaládio

(Wacker, Heck, Suzuki, Sonogashira, Negishi, Kumada, etc.); as reações de formação de anéis via reações por metatesis de olefinas (catalisadores de Shrock e Grubbs); as cicloadições catalisadas por Co, Rh, Ru ou Mo; as reações de inserção de diazocompostos catalisadas por ródio<sup>8</sup> e a resolução cinética com catalisadores quirais de Shrock e Grubbs.<sup>4</sup>

Na década de 1990, houve uma mudança de paradigma na química como um todo e na síntese orgânica em particular, devido à pressão pelo desenvolvimento de processos mais sustentáveis, a chamada química verde, onde se buscava a reação ideal, com solventes menos poluentes (se possível, a água), materiais de partida mais baratos e menos tóxicos e um menor número de etapas com o maior rendimento possível.<sup>9; 10</sup> Para isto, foi necessário o uso de metodologias que promovem as transformações da maneira mais controlada possível, tanto estereo quanto quimiosseletivamente, como, por exemplo, a catálise. Além das reações já citadas acima, houve uma explosão de novas metodologias catalíticas nestas últimas décadas.

Atualmente, além das sínteses alvo-orientadas (síntese de uma molécula específica, comumente um produto natural bioativo) existe as sínteses função-orientadas, que é a síntese de um conjunto de moléculas parecidas de maneira a alcançar uma atividade específica, utilizadas amplamente no descobrimento de novos fármacos – o que exige uma maior interação entre a síntese orgânica, a química medicinal, a farmacologia, a biologia e a bioquímica.<sup>5</sup> Este novo foco da síntese orgânica leva à necessidade de novas metodologias para a síntese de compostos orgânicos com diferentes funções.

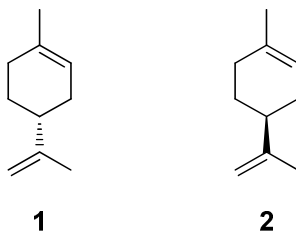
Portanto, há e sempre haverá a necessidade de desenvolver novas metodologias sintéticas, com novos reagentes e reações, visando a síntese de compostos cada vez mais elaborados e funcionalizados, em menos etapas e gerando menos resíduos.

**CAPÍTULO 1**  
**SÍNTESE DE LIGANTES ENANTIOMERICAMENTE ENRIQUECIDOS PARA**  
**A ADIÇÃO DE DIETILZINCO A ALDEÍDOS**

Desenvolvido no Laboratório de Ecologia Química e Síntese de Produtos Naturais, do Departamento de Química da UFPR, e no Laboratório de Síntese de Produtos Naturais, do Departamento de Química da UFSCar

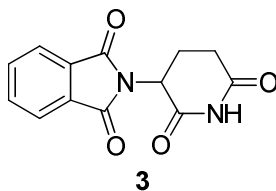
## I. INTRODUÇÃO

Com a descoberta da tetravalência do átomo de carbono e da atividade óptica, introduzida em 1848 por Pasteur, compostos quirais vêm despertando o interesse da comunidade científica, devido à ocorrência da quiralidade em produtos naturais e pelas diferentes atividades que estes apresentam frente a um receptor biológico.<sup>11</sup> Compostos quirais podem existir na forma de enantiômeros. Um exemplo simples é o caso do limoneno (Figura 1), composto responsável pelo aroma da laranja (enantiômero *R*, **1**) e do limão (enantiômero *S*, **2**).



**Figura 1** – Estruturas do (+) e (–)-limoneno

Um exemplo clássico da diferenciação da resposta biológica à quiralidade é o caso da talidomida (**3**, Figura 2), medicamento usado contra as náuseas de mulheres grávidas durante os primeiros meses de gestação. Entretanto, um dos enantiômeros deste composto restringe o desenvolvimento de vasos sanguíneos que se dividem entre os tecidos, o que gerou defeitos congênitos nos fetos. Atualmente, devido a este efeito, o medicamento é utilizado contra certos tipos de câncer.<sup>12</sup>



**Figura 2** – Estrutura da talidomida

A síntese de compostos orgânicos estericamente puros se constituiu como força motriz para o desenvolvimento da síntese orgânica, principalmente nos últimos 40 anos, com intensificação da busca por metodologias eficientes para a síntese assimétrica de compostos orgânicos.

Esta busca por novas metodologias de síntese assimétrica é devido, principalmente, à necessidade das indústrias farmacêutica, de aromas, fragrâncias e agroquímica por compostos enantiomericamente puros. Aproximadamente 85% das novas drogas são enantiomericamente puras ou enriquecidas.<sup>11</sup>

### **I.1 Catálise Assimétrica**

Ao longo das últimas três décadas ocorreu um crescimento explosivo nas pesquisas na área de síntese orgânica enantiosseletiva via catálise assimétrica. Seu objetivo é produzir compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos a partir de substratos aquirais, explorando a presença de ligantes quirais.<sup>13;14</sup>

No final da década de 1990, Sorensen e Nicolaou, definiram catálise assimétrica como uma reação em que "uma pequena quantidade de um catalisador enantiomericamente puro, como uma enzima ou um complexo sintético de metal de transição solúvel, são usados para produzir grandes quantidades de um composto opticamente ativo a partir de precursores que podem ser quirais ou não".<sup>15</sup>

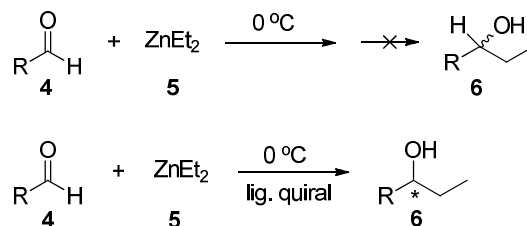
A catálise assimétrica é amplamente utilizada na obtenção de alcoóis quirais, que podem ser obtidos principalmente através de reações de redução catalítica assimétrica de cetonas, epoxidações estereosseletivas, condensação aldólica por organocatálise e adição estereosseletiva de compostos diorganozínco a aldeídos ou cetonas, em presença de ligantes quirais.

Uma metodologia que tem sido extensivamente empregada para a obtenção estereosseletiva de alcoóis quirais envolve a adição nucleofílica de íons metalados à carbonilas. Carbânions de lítio<sup>16</sup>, magnésio,<sup>17</sup> zinco<sup>18</sup> e estanho<sup>19</sup> têm sido adicionados de maneira estereosseletiva a aldeídos e cetonas na presença de catalisadores quirais.

## I.2 Adição de Dietilzinco a Aldeídos

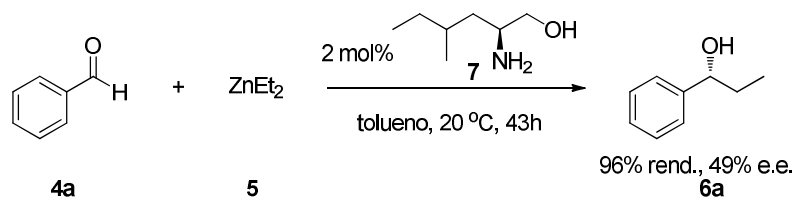
Por apresentarem maior reatividade, os compostos organometálicos de lítio e magnésio geralmente precisam de auxiliares quirais em quantidades equimolares ou até mesmo em excesso e baixas temperaturas ( $-128\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) para serem adicionados enantiosseletivamente a aldeídos.<sup>20</sup>

Por outro lado, devido ao zinco ter um caráter metálico menor que lítio e magnésio, reagentes dialquilzinco são inertes frente a compostos carbonílicos. Portanto, compostos organometálicos de zinco são adicionados à carbonila somente quando complexados com ligantes que aumentem a densidade eletrônica no zinco, aumentando a sua reatividade.<sup>21-25</sup> Utilizando-se ligantes quirais é possível obter alcoóis com altos excessos enantioméricos (Esquema 1), o que tem despertado grande interesse para este tipo de reação.<sup>26-28</sup>



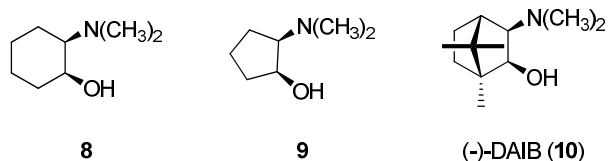
**Esquema 1** - Reações de adição de dietilzinco

Em 1984, Oguni e Omi<sup>29</sup> descobriram que uma pequena quantidade de (S)-leucinol (2%) catalisava enantiosseletivamente a reação de adição do dietilzinco ao benzaldeído com rendimento químico de 96% e excesso enantiomérico (e.e.) de 49%, como é mostrado no Esquema 2, sendo a primeira reação deste tipo a ser relatada, usando um aminoálcool como catalisador.



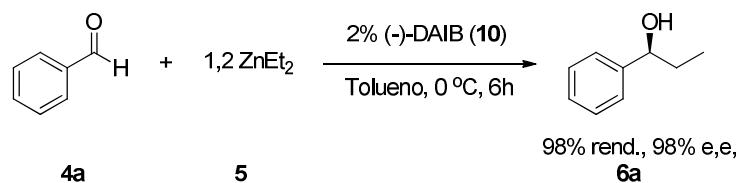
**Esquema 2** - Adição de dietilzínco utilizando (S)-leucinol como ligante

Após a descoberta de Oguni e Omi, Noyori e colaboradores<sup>21</sup> desenvolveram em 1986 um estudo de avaliação do potencial de ativação dos reagentes dialquilzínco frente a uma variedade de β-aminoálcoois estericamente impedidos (Figura 3).



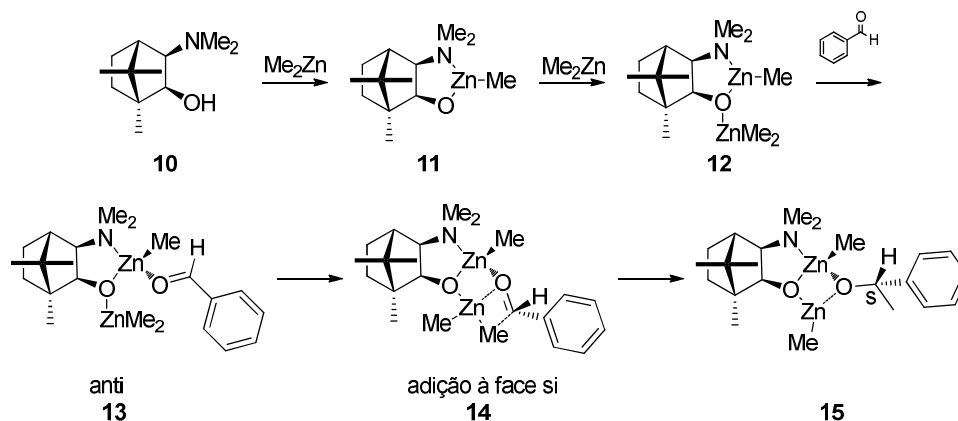
**Figura 3** - Ligantes quirais para adição de dietilzínco

Neste estudo descobriram que o (-)-3-exo-dimetilaminoisoborneol [(-)-DAIB] poderia ser usado como ligante quiral em adições de dialquilzínco a aldeídos, sendo o primeiro ligante quiral a induzir alta enantiosseletividade. Em presença de 2 mol % de (-)-DAIB, a reação do dietilzínco com benzaldeído em temperatura de 0 °C usando tolueno como solvente, produziu o (S)-1-fenilpropanol com 98% de e.e. e 98% de rendimento químico (Esquema 3).<sup>21</sup>



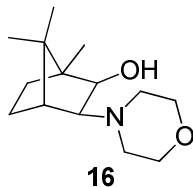
**Esquema 3** - Adição de dietilzínco utilizando (-)-DAIB como ligante

Os aminoalcoóis são constituintes importantes no desenvolvimento de ligantes quirais para a adição de dialquilzinco a aldeídos. A partir destes estudos, Noyori e colaboradores<sup>22; 30-33</sup> e outros pesquisadores<sup>34-36</sup> conduziram extensivos estudos experimentais e teóricos sobre o mecanismo de adição de dialquilzinco a aldeídos. No Esquema 4 é apresentada uma proposta de mecanismo da reação catalisada pelo auxiliar quiral (–)-DAIB.<sup>37</sup>



**Esquema 4** - Mecanismo de adição de dietilzinco

Embora tenha sido o primeiro ligante a proporcionar alta seletividade nessas reações de adição, a eficiência do (–)-DAIB mostrou ser limitada a certos aldeídos aromáticos. Desta forma, Nugent sintetizou um DAIB modificado, **16** (Figura 4), com um anel morfolínico como substituinte na porção amina. Para um grande número de aldeídos aromáticos e alifáticos observou-se excessos enantioméricos de 91-99%.<sup>38</sup> (ref)

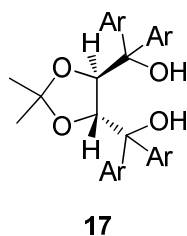


**Figura 4** - DAIB modificado

No início da década de 1990, Seebach e colaboradores<sup>39-41</sup> desenvolveram uma série de catalisadores de complexos de titânio com tetra-arildioxolanodimetanol (TADDOL, **17**), obtendo excelentes resultados nas

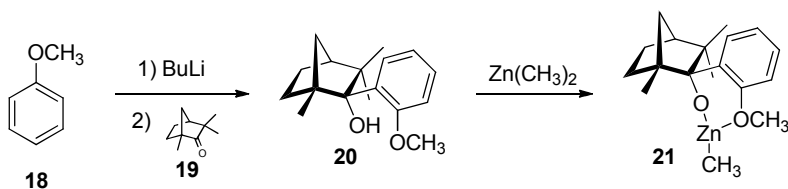


adições de dietilzinco a aldeídos (Figura 5), com excessos enantioméricos de até 98% para certos aldeídos.



**Figura 5** - Estrutura do TADDOL

Em 2000, Golfuss e Steigelmann<sup>42</sup> desenvolveram estudos com complexos de zinco usando ligantes derivados da fencona e dimetilzinco (Esquema 5). Este trabalho impulsionou estudos para o desenvolvimento de novos ligantes impedidos estericamente com potencial para serem usados como catalisador em reações de adição de dialquilzinco a aldeídos.



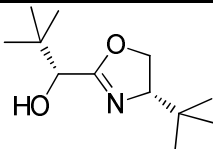
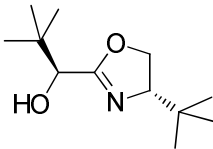
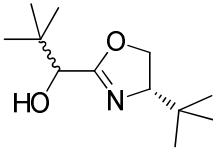
**Esquema 5** - Ligante derivado da fencona

Em 2006, Kazmaier e Bauer<sup>43</sup> descreveram sobre a utilização das  $\alpha$ -hidroxioxazolinas **22** como auxiliares quirais em catálise estereosseletiva na obtenção de alcoóis quirais pela adição de dietilzinco ao benzaldeído com elevados valores de e.e.

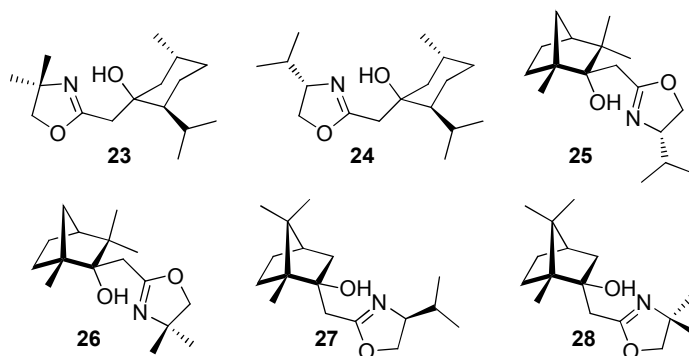
Os estudos foram realizados com  $\alpha$ -hidroxioxazolinhas opticamente puras e com a mistura racêmica. Os resultados apresentados são interessantes, pois com o diastereomero (*S,S*) o e.e. do álcool obtido foi de 94%. No entanto com o outro diastereomero (*R,S*) o e.e. do álcool obtido com configuração inversa não chegou a 25%, mas quando foi usada a mistura diastereomérica das  $\alpha$ -

hidroxioxazolinas na catálise, o e.e. do álcool formado chegou a 92% (Tabela 1), demonstrando que a reatividade dos intermediários formados é diferente. Um destes intermediários é mais estável que o outro, sendo que o menos estável tem participação mais efetiva na catálise, como descrito em vários trabalhos<sup>22; 30-36</sup> de estudo do mecanismo de catálise com auxiliares quirais e dialquilzinco.

**Tabela 1** - Taxa de conversão do benzaldeído em álcool com os respectivos e.e. e configuração frente aos ligantes usados

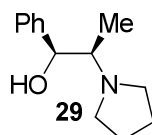
Ligante	Conversão (%)	e.e. (%)	Configuração
 <b>(R,S)-22</b>	88	23	(R)
 <b>(S,S)-22</b>	100	94	(S)
 <b>(R/S,S)-22</b>	100	92	(S)

Em trabalhos anteriores em nosso laboratório, foram realizadas adições de 2-oxazolinas em produtos naturais como mentona, fencona e cânfora, gerando  $\beta$ -hidroxioxazolinas enantiomericamente enriquecidas (Figura 6) que foram usadas como ligantes na reação de dietilzinco com excessos enantioméricos de até 93%.<sup>44</sup>



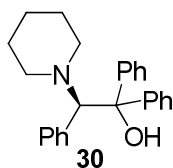
**Figura 6** -  $\beta$ -Hidroxioxazolinóis quirais como ligantes

Soai e colaboradores relataram que o aminoálcool cíclico **29** (Figura 7) era um catalisador quiral eficiente para a reação de dietilzinco com aldeídos alifáticos<sup>45</sup> e aromáticos<sup>46</sup> com boa seletividade (87-92% e.e.). Também foi utilizado para a reação de dialquilzinco com aldeídos heteroaromáticos derivados do furano, tiofeno e pirrol, com excessos enantioméricos de 70 - 86%.<sup>47</sup>



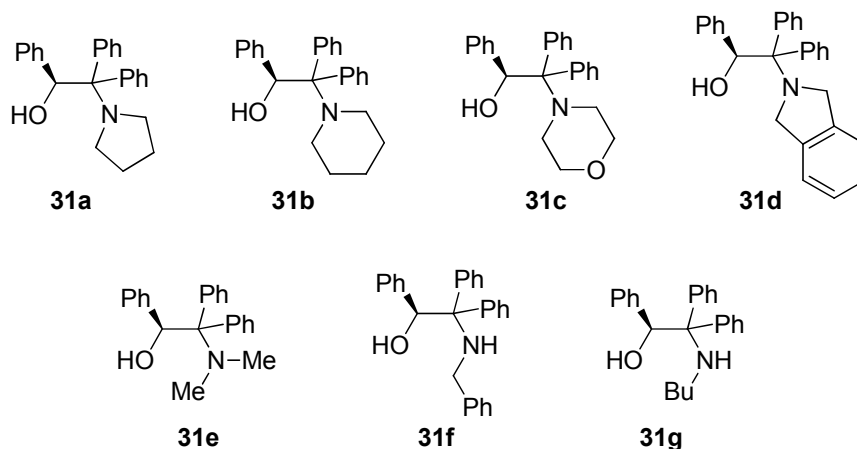
**Figura 7** - 1-Fenil-2-(1-pirrolidinol)-1-propanol

Pericás e colaboradores sintetizaram um ligante excelente (**30**, Figura 8) para a reação de dietilzinco com aldeídos. Este ligante mostrou alta atividade catalítica e alta enantiosseletividade para uma grande diversidade de aldeídos, como aromáticos (95-99% e.e.), alifáticos (92-99% e.e.) e inclusive com o cinamaldeído, um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado (95% e.e.).<sup>48</sup>



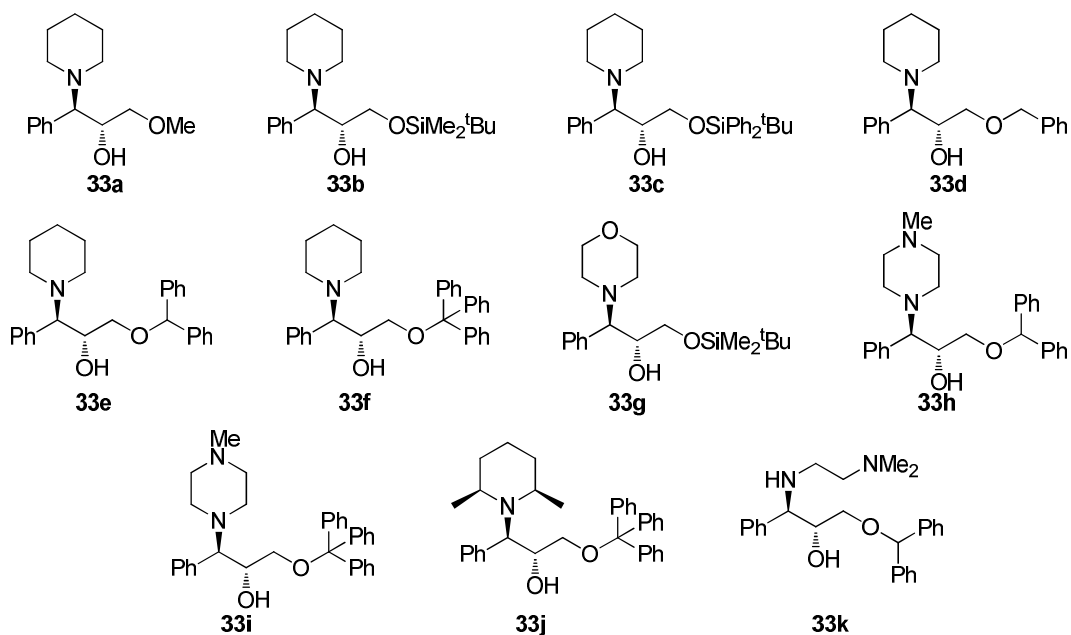
**Figura 8** - (*R*)-1,1,2-trifenil-2-(piperidin-1-il)etanol

Os compostos **31a-e** (Figura 9), análogos ao composto **30** (Figura 8), catalisaram a adição de dietilzinc a aldeídos com excessos enantioméricos de 94-97%. Entretanto, quando a amina é monoalquilada (**31f,g**), a enantiosseletividade obtida foi consideravelmente menor (17-74% e.e.).<sup>49</sup>



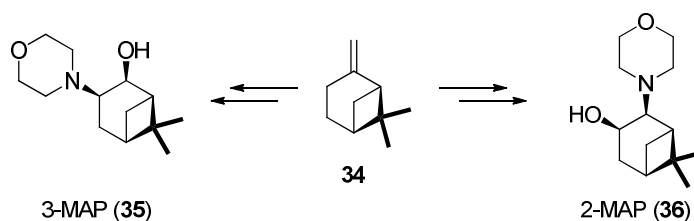
**Figura 9** - compostos **31a-g**

Em outro trabalho do grupo de Pericás, foram sintetizados os ligantes **32a-k**, derivados do 2,3-epoxipropanol. Alguns destes ligantes (**33f,i,j**) tiveram boa enantiosseletividade (80-97% e.e.) para alguns aldeídos aromáticos e alifáticos.<sup>50;51</sup>



**Figura 10** - Ligantes derivados do 2,3-epoxipropanol

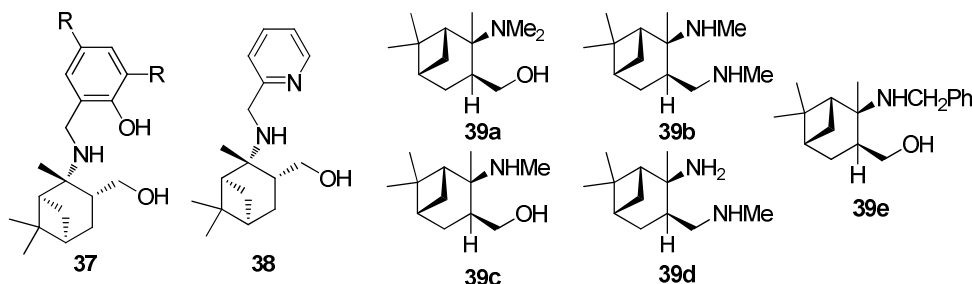
Binder e colaboradores sintetizaram ligantes derivados do (–)-β-pineno, que é um produto natural barato e facilmente disponível. Os ligantes foram preparados reagindo aminoalcoóis derivados do (–)-β-pineno com brometos de alquila (Figura 11).<sup>52</sup>



**Figura 11** - Ligantes derivados do β-pineno

Também foram produzidos alguns ligantes a partir do produto natural α-pineno (Figura 12).<sup>53;54</sup> Apesar de se ter um material de partida relativamente barato, a preparação dos ligantes envolveu muitas etapas utilizando reagentes

relativamente caros e os excessos enantioméricos produzidos por eles são, em geral, mais baixos (13-72% e.e.).

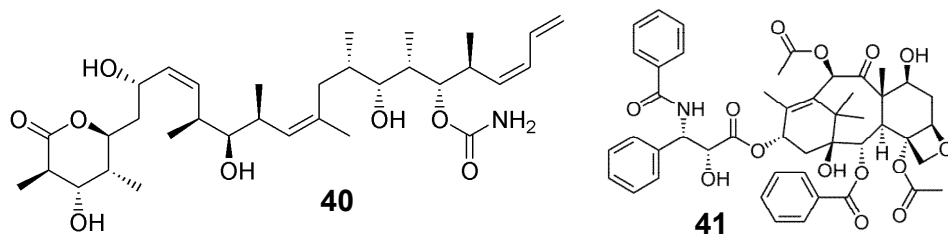


**Figura 12** - Ligantes derivados do  $\alpha$ -pineno

Baseado nessas metodologias decidiu-se sintetizar novos ligantes quirais a partir do  $\alpha$ -pineno, devido a sua disponibilidade e baixo custo, bem como avaliar seus potenciais de atuarem como auxiliares quirais na adição estereosseletiva de dietilzinco a aldeídos.

### I.3 Alcoóis Quirais

Uma classe de substâncias que desperta grande interesse é a dos alcoóis quirais secundários, que são amplamente encontrados em produtos naturais e compostos bioativos, como por exemplo a discodermolida (**40**) (Figura 13), produto natural marinho que apresentou atividade antitumoral maior do que o taxol (**41**), um medicamento efetivo contra cânceres agressivos.<sup>55;56</sup>



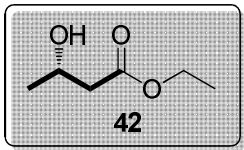
**Figura 13** – Estruturas da discodermolida e do taxol


Para produzir 60 g de discodermolida (quantidade necessária para que se iniciassem os testes farmacológicos) seriam necessários 3000 kg da esponja marinha que a produz. Com o intuito de iniciar os testes, a Novartis® conduziu a síntese total e assimétrica do composto.


Alcoóis quirais têm também um importantíssimo papel na indústria, como precursores ou blocos de construção quirais na síntese de produtos naturais e compostos bioativos.<sup>57</sup>

Por exemplo, o (S)-(-)-3-hidroxi-butanoato de etila (**42**) (Figura 14) é um dos alcoóis quirais mais utilizados como precursor quiral em síntese orgânica, por exemplo na síntese do (S)-(+)-sulcatol (**43**), importante insumo para a síntese de outros produtos naturais,<sup>58;59</sup> da pirenoforina (**44**), um diolídeo representativo de ocorrência natural com atividade fungicida,<sup>60</sup> do (R)-lavandulol (**45**), importante aditivo na indústria de perfumes,<sup>61</sup> do (R)-(+)-recifeiolídeo (**46**), macrolídeo natural isolado do *Cephalosporum recifei*,<sup>62</sup> do (R,R)-(-)-grahamimicina (**47**), macrolídeo de atividade antibiótica reconhecida<sup>63</sup> e da acarbomicina B (**48**), outro macrolídeo com atividade antibiótica.<sup>64</sup>

Alguns infoquímicos de insetos importantes também são alcoóis quirais, como o sulcatol (**43**) (Figura 14), feromônio dos besouros *Gnathotrichus sulcatus* e *Gnathotrichus retusus*,<sup>59</sup> o rincoforol (**49**) (Figura 15), feromônio de agregação da broca-do-olho-do-coqueiro, *Rhynchophorus palmarum*,<sup>65</sup> e o 1-octen-3-ol (**50**) (Figura 15), que é um composto envolvido na atração de mosquitos.<sup>66</sup>



  
**49**

  
**50**

**Figura 15 - Rincoforol (49) e 1-octen-3-ol (50)**

- Sintetizar ligantes quirais visando o desenvolvimento de novos catalisadores para efetuar a adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos.

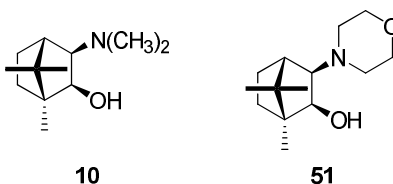


## II.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese de ligantes quirais derivados de produtos naturais, como o  $\alpha$ -pineno.
- Utilização destes ligantes em adições estereosseletivas de reagentes organozinco a aldeídos.

## III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Trabalhos anteriores de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos utilizaram aminoalcoóis derivados de terpenos como ligantes, como o (-)-DAIB (**10**) e o (-)-MIB (**51**) (Figura 16), os quais forneceram produtos de adição com bons excessos enantioméricos.<sup>23,24</sup>



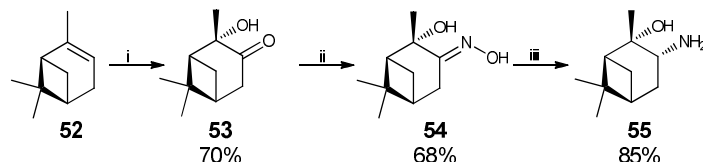
**Figura 16 - (-)-DAIB (**10**) e (-)-MIB (**51**)**

Entretanto, para obter os dois enantiômeros dos produtos por este método, são necessários os dois enantiômeros do terpeno em questão. A (-)-cânfora é muito mais cara que a (+)-cânfora, que ocorre naturalmente e é o precursor dos dois ligantes citados, o que dificulta a utilização destes ligantes neste caso.

Uma vez que o (+)- $\alpha$ -pineno, que é encontrado naturalmente, é barato e o seu enantiômero, (-)- $\alpha$ -pineno, não é muito mais caro, decidiu-se utilizá-lo para a preparação de ligantes quirais para adição de dietilzinco a aldeídos.

### III.1 Síntese dos ligantes

Para tal, foi inicialmente preparado o aminoálcool derivado do (+)- $\alpha$ -pineno através do método desenvolvido por Masui e Shiori,<sup>67</sup> que sintetizaram os aminoalcoóis derivados dos enantiômeros do  $\alpha$ -pineno (Esquema 6) com rendimentos razoáveis, utilizando reagentes baratos.



i)  $\text{KMnO}_4$ , Acetona/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $-10^\circ\text{C}$ , 24h. ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , etanol, 6 dias. iii)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, refluxo, 24h.

**Esquema 6** - Síntese do aminoálcool **55**, derivado do  $\alpha$ -pineno

Num primeiro momento, o  $\alpha$ -pineno foi oxidado com permanganato de potássio em acetona e água como solvente, gerando o cetol **53**, que foi posteriormente transformado na oxima **54**, utilizando-se hidroxilamina em etanol. A seguir, a oxima **54** foi reduzida ao aminoálcool **55** utilizando hidreto de lítio e alumínio em THF por 24 horas em refluxo.

Para tentar minimizar o tempo de reação, a transformação do cetol em oxima também foi testada em forno de microondas. Para achar as condições ideais, foram testadas diferentes condições de temperatura e tempo de reação. Os resultados para cada teste encontram-se na Tabela 2.

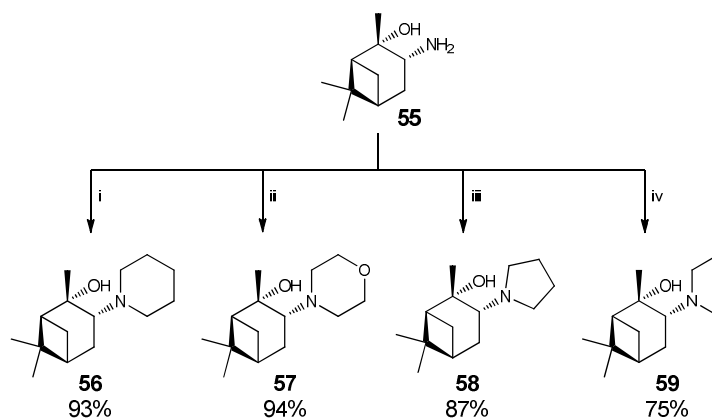
Num primeiro momento, testou-se a reação a  $110^\circ\text{C}$  (linha 1, Tabela 2), em que claramente ocorreu uma grande degradação do produto ou do material de partida, visto o seu baixo rendimento e também devido ao fato de que não foi observada a presença do material de partida ao final da reação. Para tentar reduzir esta degradação, diminuiu-se a temperatura para  $80^\circ\text{C}$  (linha 2), quando se observou um aumento significativo no rendimento, e para  $60^\circ\text{C}$  (linha 3), sendo observado uma diminuição no rendimento, no último caso.

**Tabela 2** - Otimização da reação de formação da oxima em microondas

	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	110	0,5	12
2	80	0,5	53
3	60	0,5	45
4	80	1	68
5	80	1,5	76
6	80	2	85
7	80	2,5	87

Visto que o rendimento ainda permanecia relativamente baixo e ainda era observado o material de partida ao final da reação, testou-se um aumento do tempo da reação. Conforme aumentava-se o tempo, o rendimento da reação sofria um aumento, chegando um máximo em 2 horas de reação (85%, Tabela 2, linha 6). Após 2 horas e meia, não há um incremento do rendimento suficiente para justificar o maior tempo de reação.

O aminoálcool **55** foi então tratado com brometos de alquila e uma base fraca para a preparação dos ligantes **56-59** (Esquema 7).



i)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetonitrila, refluxo, 18h. ii)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetonitrila, refluxo, 18h. iii)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetonitrila, refluxo, 18h. iv)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetonitrila, 40 °C, 18h.

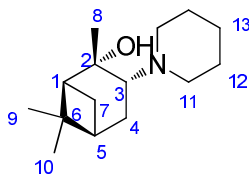
**Esquema 7** - Síntese dos ligantes quirais

As reações de formação dos ligantes **56**, **57** e **58** ocorreram com ótimos rendimentos quando realizadas em refluxo em acetonitrila, como descrito na literatura.<sup>52</sup> No caso do ligante **59**, no entanto, foi observado um baixo rendimento e houve uma grande recuperação do material de partida. Deduziu-se que houve a perda por evaporação do brometo de etila e a reação foi realizada a 40 °C, visando minimizar esta perda, e o rendimento foi aumentado para 75%.

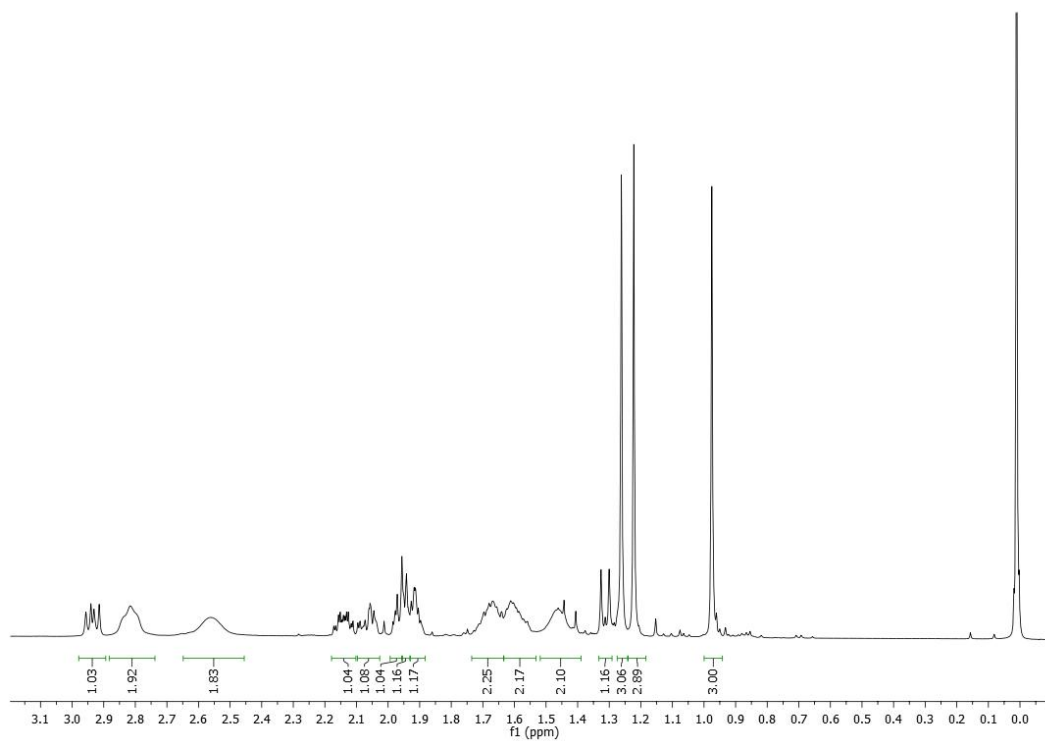
De acordo com os dados de NOE e desvio ótico, os ligantes foram obtidos com excessos enantioméricos semelhantes aos obtidos por Masui e Shioiri para o aminoálcool **55**, acima de 90% e.e.<sup>67</sup> Os ligantes foram utilizados sem sofrerem enriquecimento enantiomérico, uma vez que estudos comprovam que apenas um dos enantiômeros do ligante vai ser ativo para a reação.<sup>21;22;52;68-72</sup>

Os ligantes foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C, DEPT135 e espectrometria de massas (anexo 1, p. 143). Os dados espectrais de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C do ligante **56**, usado como exemplo, com as respectivas atribuições estão ilustrados na Tabela 3.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H aparecem três singletos referentes aos hidrogênios metílicos dos carbonos 8, 9 e 10 (1,21, 0,96 e 1,25 ppm, respectivamente) (Figura 17). Os hidrogênios do carbono 7 têm deslocamentos distintos, em 1,30 e 2,13 ppm. Em 1,90 e 1,95 ppm aparecem multipletos referentes aos hidrogênios dos carbonos 5 e 1, respectivamente, e os hidrogênios do carbono 4 têm deslocamentos diferentes, em 1,94 e 2,05 ppm, devido ao fato do composto ser opticamente ativo. Os hidrogênios dos carbonos 3 e 11 estão mais desprotegidos (2,93 ppm para os conectados ao C3 e 2,51 e 2,55 ppm para os conectados ao C11), devido à proximidade do nitrogênio ligado a estes dois carbonos. O restante dos hidrogênios do anel piperidínico formam multipletos entre 1,44 e 1,66 ppm.

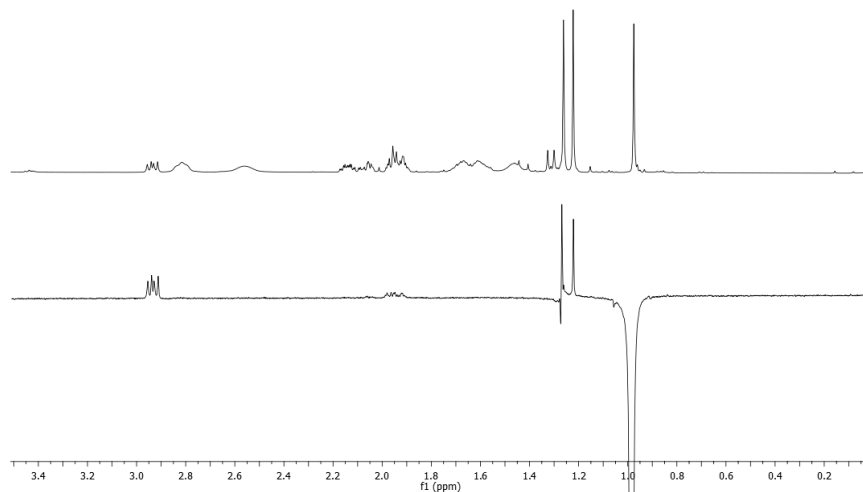
**Tabela 3** - Dados de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , HMBC e NOE do ligante **56**

	RMN de $^1\text{H}$ (ppm) mult. (J, Hz)	RMN de $^{13}\text{C}$ (ppm)	HMBC	NOE
1	1,95 (m)	52,4	2, 3, 5, 6, 8	
2		74,0		
3	2,93 (dd, 10,4; 6,4)	64,6	2, 4, 8, 11	
	1,94 (m)		5, 6, 7	
4	2,05 (m)	25,6	3, 5, 6, 7	
5	1,90 (m)	40,5	7	
6		38,0		
	1,30 (d, 10,3)		1, 2, 4, 5, 6, 9	
7	2,13 (m)	27,7	1, 2, 4, 5	
8	1,21 (s)	31,4	1, 2, 3	
9	0,96 (s)	24,1	1, 5, 6, 10	3, 8, 10
10	1,25 (s)	28,0	1, 5, 6, 9	
	2,55 (m)		12, 13	
11	2,81 (m)	54,0	12, 13	
	1,60 (m)		11, 13	
12	1,66 (m)	27,1	11, 13	
13	1,44 (m)	24,4	11, 12	



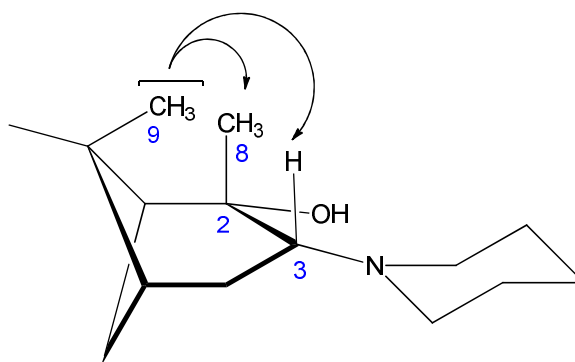
**Figura 17 - RMN de  $^1\text{H}$  do ligante 56**

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  é possível identificar facilmente os carbonos quaternários 2 e 6, com deslocamentos de 74,0 e 38,0 ppm, respectivamente. O grande deslocamento do C2 é devido à presença do O ligado a ele.



**Figura 18 - Experimento de NOE do ligante 56**

Para determinar a estereoquímica relativa da molécula, foram realizados experimentos de NOE. Quando os hidrogênios do carbono 9 foram irradiados, observou-se a interação com os hidrogênios dos carbonos 3, 8 e 10, o que significa que todos estão do mesmo lado da molécula, como mostra a Figura 19. Portanto, tanto o anel piperidínico quanto a hidroxila estão do lado contrário às metilas do ligante.



**Figura 19** - Interações observadas no experimento de NOE, irradiando os hidrogênios do carbono 9

### III.2 Otimização das condições para a adição de dietilzinco a aldeídos

Os ligantes foram testados na reação de adição de dietilzinco ao *m*-anisaldeído, usado como modelo. As condições iniciais das reações foram: 5 mol% do ligante, 1,2 equivalente do dietilzinco (solução em hexano, 1 mol/L), a 0°C e utilizando hexano como solvente. Os resultados encontram-se na Tabela 4.

Os excessos enantioméricos dos produtos foram determinados por análise via cromatografia em fase gasosa com fase estacionária quiral e a estereoquímica absoluta por comparação dos sinais dos valores de rotação específica com dados de literatura.

**Tabela 4** - Resultados das reações utilizando diferentes ligantes para adição de dietilzinco ao *m*-anisaldeído

COc1cccc(C=O)c1 (4b) + CCZnCC (5)  $\xrightarrow[\text{Hexano, } 0^{\circ}\text{C, 2h}]{\text{Ligante}}$  COc1cccc(C(O)CC)c1 (6b)

	Ligante	e.e. (%)	Rendimento (%)
1	<b>56</b>	92	96
2	<b>57</b>	83	73
3	<b>58</b>	62	68
4	<b>59</b>	85	78

Como pode ser visto na Tabela 4, o ligante **56** forneceu os produtos de adição com melhores rendimentos químicos e excessos enantioméricos, sendo então, utilizado na sequência dos estudos. Ao contrário do observado no trabalho desenvolvido por Binder e colaboradores,<sup>52</sup> o ligante contendo o anel piperidínico foi melhor que aquele com o anel morfolínico.

Em seguida, foram realizados testes com diferentes solventes e com soluções de dietilzinco tendo hexano ou tolueno como solvente. As demais condições reacionais permaneceram as mesmas. Os resultados dos testes encontram-se na Tabela 5.

A reação realizada somente em hexano mostrou os melhores resultados, tanto de excesso enantiomérico quanto de rendimento, embora os sistemas utilizando hexano/tolueno, éter etílico/hexano, éter etílico/tolueno, tolueno/hexano e tolueno também tenham gerado bons resultados. Estes resultados demonstram o importante papel do solvente na enantiosseletividade



da reação. Notou-se que quanto mais apolar o solvente, maior é o e.e. e o rendimento da adição do dietilzinco, como já descrito na literatura.<sup>73</sup>

**Tabela 5** - Resultado das reações de adição de dietilzinco ao *m*-anisaldeído utilizando diferentes solventes

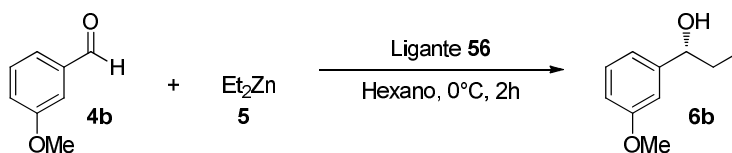
Reaction scheme: *m*-anisaldeído (4b) + Et<sub>2</sub>Zn (5)  $\xrightarrow[\text{solvente, 0°C, 2h}]{\text{Ligante 56 (5 mol\%)}}$  produto (6b)

	Solvente	Solvente (Et <sub>2</sub> Zn)	e.e. (%)	Rendimento (%)
1	Hexano	Hexano	92	96
2	Hexano	Tolueno	90	90
3	Tolueno	Hexano	89	76
4	Tolueno	Tolueno	88	86
5	Éter Etílico	Hexano	89	67
6	Éter Etílico	Tolueno	88,5	57
7	Diclorometano	Hexano	73	32
8	Diclorometano	Tolueno	75	33
9	THF	Hexano	79	10
10	THF	Tolueno	71	8,5

O efeito do solvente é observado em solvente apolares, como no caso entre a reação em Hexano e Tolueno (linhas 1 e 2 vs. linhas 3 e 4), porém não é tão pronunciado. Já no caso de solventes mais polares, como o THF e o diclorometano (linhas 7-10), há uma grande diminuição do e.e. e do rendimento da reação.

Testou-se também a porcentagem de ligante no curso da reação. Os resultados encontram-se na Tabela 6.

**Tabela 6** - Resultado das reações de adição de dietilzinco ao *m*-anisaldeído, utilizando diferentes porcentagens do ligante.



Ligante (%)		e.e. (%)	Rendimento (%)
1	2	89	73
2	5	92	96
3	8	92	86

Estes testes demonstraram que a quantidade de ligante na reação influencia tanto o excesso enantiomérico quanto o rendimento. Para a concentração de 2%, o excesso enantiomérico caiu um pouco e o rendimento não foi tão bom. Ao utilizar-se 5% do ligante percebeu-se um excesso enantiomérico semelhante ao obtido quando se utilizou 8%, porém, o rendimento da reação foi superior.

Alguns trabalhos na literatura mostraram que o uso de líquidos iônicos<sup>74</sup> e tetraisopropóxido de titânio<sup>75-81</sup> nas reações de dietilzinco podem aumentar tanto o excesso enantiomérico quanto o rendimento obtido. Testou-se, então, estes dois aditivos. Entretanto, o resultado de nenhum dos dois testes foi positivo. Em ambos, o excesso enantiomérico e o rendimento caíram consideravelmente, como demonstrado na Tabela 7.

**Tabela 7** - Resultado dos testes da adição de dietilzinco ao m-anisaldeído utilizando líquido iônico ou tetraisopropóxido de titânio

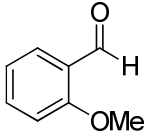
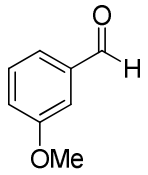
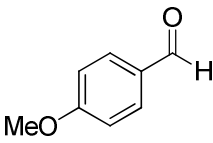
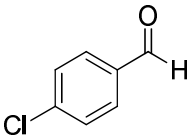
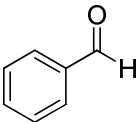
	Aditivo	Quantidade	e.e. (%)	Rendimento (%)
1	Líquido Iônico <sup>a</sup>	0 %	92	96
2	Líquido Iônico <sup>a</sup>	2 %	90	86
3	Líquido Iônico <sup>a</sup>	7 %	86	78
4	Ti(O- <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	0 eq	92	96
5	Ti(O- <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	1 eq	0	55

<sup>a</sup> 1-Butil-3-metilimidazol tetrafluoroborato ([BMIM]BF<sub>4</sub>)

Com base nestes resultados, chegou-se a conclusão que o melhor sistema para a adição de dietilzinco a aldeídos é a utilização do ligante **56** (5 mol%), utilizando a solução de dietilzinco 1mol/L em hexano, a 0°C, por 2 horas e com hexano como solvente. Este sistema foi utilizado para a reação com diferentes aldeídos (Tabela 8).

Pode-se observar que a reação de adição de dietilzinco utilizando o ligante **56**, via de regra, resulta em excessos enantioméricos melhores para aldeídos contendo grupos doadores de elétrons (linhas 2 e 3, tabela 8) que aldeídos com retiradores de elétrons (linha 4, tabela 8). Entretanto, o rendimento quando utiliza-se aldeídos com grupos retiradores de elétrons é superior. Isto pode ser devido ao aumento (no caso dos doadores de elétrons) ou diminuição (retiradores de elétrons) da densidade eletrônica da carbonila, resultando em uma reação mais rápida no caso dos retiradores de elétrons. Uma vez que a reação é mais rápida, há menor controle da enantiosseletividade da mesma, mas em contrapartida há um aumento do rendimento.

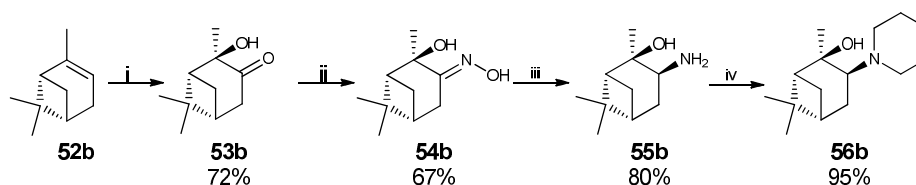
**Tabela 8** - Resultados da adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos utilizando o ligante **56**

$  \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{H} \\ \mathbf{4} \end{array} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Hexano, } 0^\circ\text{C, 2h}]{\text{Ligante } \mathbf{56} \text{ (5 mol\%)}} \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \mathbf{6} \end{array}  $			
	Aldeído	e.e. (%)	Rendimento (%)
1		69	94,5
2		92	96
3		94	75
4		87	99
5		73	95

A exceção é o *o*-anisaldeído, em que o e.e. é muito menor que os outros aldeídos contendo grupos doadores de elétrons. Isto pode ser devido a um efeito estérico do grupo metoxila em uma posição próxima à carbonila, dificultando a seletividade do ataque.

### III.3 Síntese do ligante derivado do (-)- $\alpha$ -pineno

Tendo em vista que os estudos referentes à adição do dietilzinco a aldeídos foram conduzidos inicialmente com o ligante derivado do (+)- $\alpha$ -pineno, partiu-se então para a síntese do ligante **56b**, derivado do (-)- $\alpha$ -pineno, para verificar se haveria a produção do outro enantiômero do álcool em questão. A síntese deste novo ligante foi semelhante à do ligante **56**, com a diferença de que se partiu do outro enantiômero do  $\alpha$ -pineno, como mostrado no Esquema 8.



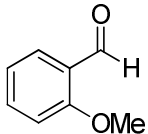
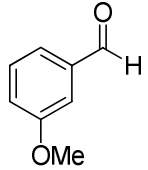
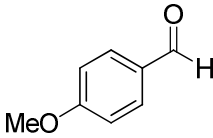
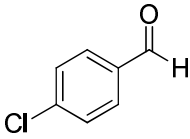
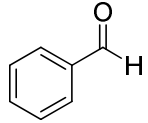
i)  $\text{KMnO}_4$ , Acetona/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $-10^\circ\text{C}$ , 24h. ii)  $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ ,  $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , etanol, refluxo, 6 dias. iii)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, refluxo, 24h. iv)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetonitrila, refluxo, 18h.

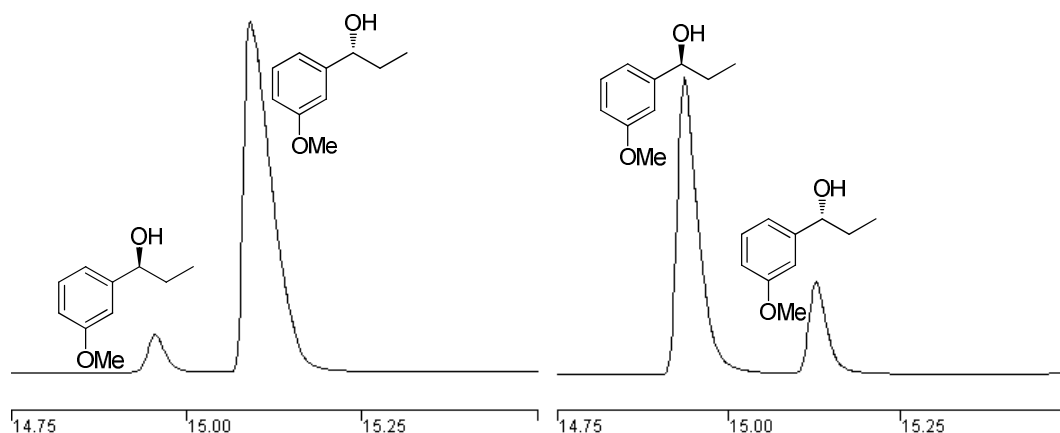
**Esquema 8 - Síntese do ligante **56b****

Como esperado, as reações de adição de dietilzinco aos aldeídos catalisadas pelo ligante **56b** levaram à formação dos álcoois com estereoquímica *R* conforme mostrado na Tabela 9. As reações catalisadas pelo ligante **56b** se comportaram de maneira semelhante às catalisadas pelo ligante **56**, de acordo com os substratos.

Portanto, tem-se um sistema capaz de produzir os dois enantiômeros de alcoóis benzílicos com bons excessos enantioméricos, bastando, para tal, escolher o ligante adequado. A comparação entre os cromatogramas da adição de dietilzinco ao *m*-anisalaldeído utilizando os ligantes **56** ou **56b** encontram-se na Figura 20.

**Tabela 9** - Resultado da adição de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante **56b**

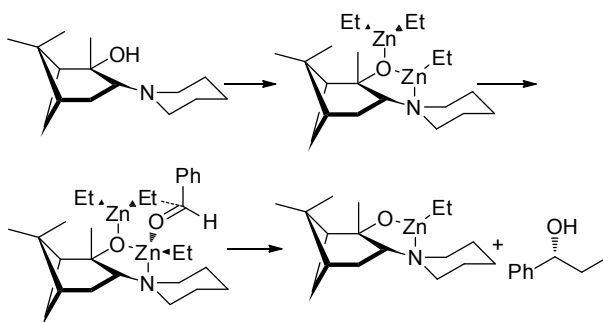
$  \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{H} \\ \text{4} \end{array} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Hexano, 0}^\circ\text{C, 2h}]{\text{Ligante 56b (5 mol\%)}} \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{6} \end{array}  $			
	Aldeído	e.e. (%)	Rendimento (%)
1		65	90
2		85	91
3		88	85
4		85	95
5		75	94



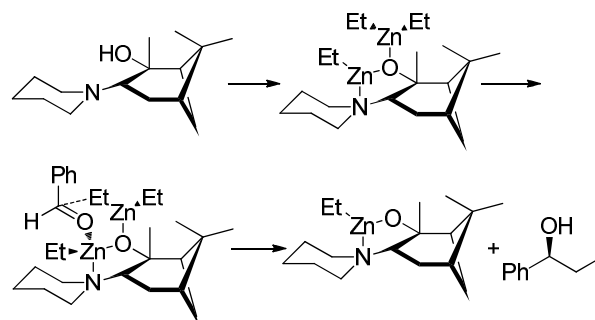
**Figura 20** - Cromatogramas do produto da adição de dietilzinco ao *m*-anisaldeído utilizando os ligantes **56** e **56b**, respectivamente

### III.4 Proposta de Mecanismo

Baseado nos resultados obtidos, foi proposto um mecanismo para a adição do dietilzinco aos aldeídos, tanto para o ligante **56** quanto para o **56b**. Este mecanismo passa pela formação do complexo dietilzinco-ligante-aldeído, cujas conformações menos energéticas são mostradas no Esquema 9 para o ligante **56**, e no Esquema 10 para o ligante **56b**.



**Esquema 9** - Proposta para explicar a estereosseletividade na adição de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante **56**



**Esquema 10** - Proposta para explicar a estereosseletividade na adição de dietilzinco a aldeídos utilizando o ligante **56b**

#### IV. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, o melhor sistema para a adição de dietilzinco a aldeídos é utilizando o ligante **56**, a 0°C, a solução de dietilzinco em hexano (1mol/L) e hexano como solvente. Nessas condições os álcoois secundários são produzidos em bons excessos enantioméricos e excelentes rendimentos. O melhor resultado dessas adições foi com o *m*-anisaldeído, que forneceu o álcool desejado em 92% de excesso enantiomérico e 96% de rendimento.

O ligante **56b**, derivado do (-)- $\alpha$ -pineno, forneceu excessos enantioméricos bons a razoáveis, um pouco abaixo dos obtidos pelo ligante **56**, derivado do (+)- $\alpha$ -pineno. Ressalta-se que ambos os ligantes podem ser preparados através de metodologias simples e em bons rendimentos e que controlando a estereoquímica do material de partida pode-se realizar a síntese de álcoois secundários quirais com estereoquímica definida.

#### V. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

As técnicas empregadas no desenvolvimento dos trabalhos experimentais foram baseadas na literatura especializada e adaptadas, quando necessário, para obtenção de melhores resultados.

As reações foram efetuadas em meio anidro e sob atmosfera inerte quando necessário.





então filtrada. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo até 1/4 do volume original e o produto foi extraído com éter etílico (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a mistura foi lavada com água e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 10 mL). A fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, levando à obtenção de um produto oleoso amarelado que foi purificado por coluna flash, obtendo-se 6,5 g (53%) do cetol **53**.

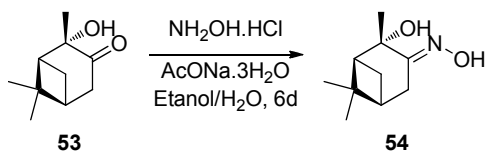
Dados espectrais:

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,65 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H); 2,08 (m, 2H); 2,43 (m, 1H); 2,58 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22,9; 25,4; 27,4; 28,5; 38,3; 39,1; 43,0; 49,7; 71,2; 214,2.

E.M.  $m/z$  (abundância relativa, %): 168 ( $\text{M}^+$ , 1), 150 (3), 135 (11), 122 (6), 108 (41), 99 (46), 91 (34), 81 (70), 71 (78), 53 (90), 43 (100).

## V.2 Preparação da (1S,2S,5S,E)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ona oxima (**54**)



A uma solução do cetol **53** (5 g, 27 mmol) em 15 mL de etanol, foi adicionada uma solução de  $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$  (3 g, 37,8 mmol) e  $\text{AcONa.3H}_2\text{O}$  (6,13 g, 37,8 mmol) em 4 mL de água. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 6 dias e então foram adicionados 10 mL de água e o etanol foi evaporado em evaporador rotatório. O produto foi extraído com  $\text{CHCl}_3$  (3 X 30 mL) e a fase orgânica lavada com água (3 x 10 mL). A fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, formando um produto oleoso amarelado que foi purificado por coluna flash, obtendo-se 2,8 g (58%) da oxima **54**.

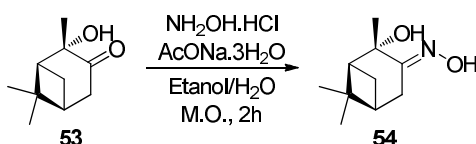
Dados espectrais:

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 1,59 (d,  $J = 10,6$ , 1H); 2,00 (m, 2H); 2,32 (m, 1H); 2,73 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22,32; 27,17; 27,86; 27,97; 37,43; 38,62; 51,30; 163,09.

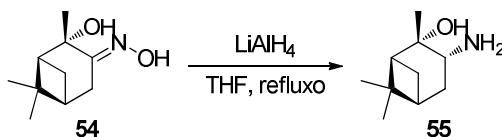
E.M. m/z (abundância relativa %): 166 (1), 134 (2), 94 (6), 83 (31), 71 (42), 68 (22), 55 (46), 43 (100).

### V.3 Preparação da (1S,2S,5S,E)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ona oxima (**54**) utilizando irradiação de micro-ondas



A uma solução do cetol **53** (680 mg, 5 mmol) em 2,5 mL de etanol, foi adicionado uma solução de  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (490 mg, 7 mmol) e  $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (952 mg, 7 mmol) em 1 mL de água, no interior de um frasco para micro-ondas com capacidade para 10 mL. A mistura reacional foi submetida à irradiação micro-ondas por 2 horas, mantendo-se a temperatura a  $80^\circ\text{C}$ . Foram adicionados 2 mL de água e o etanol foi evaporado em evaporador rotatório. O produto foi extraído com  $\text{CHCl}_3$  (3 x 30 mL) e a fase orgânica lavada com água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, formando um produto oleoso amarelado, que foi purificado por coluna flash, obtendo-se 780 mg (85%) da oxima **54**.

### V.4 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-3-amino-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-ol (**55**)



A uma suspensão de  $\text{LiAlH}_4$  (1,15 g, 30 mmol) em 50 mL de THF a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionada uma solução da oxima **54** (1,83 g, 10 mmol) em 20 mL de THF. A reação foi refluxada por 14 horas. A seguir, baixou-se a temperatura para

cerca de 5°C e acetato de etila (10 mL), solução aquosa de NaOH 10% (10 mL) e água (20 mL) foram adicionados lentamente. A solução foi agitada por mais 4 horas a temperatura ambiente. O produto da reação foi extraído com  $\text{CHCl}_3$  (3 x 30 mL) e a fase orgânica lavada com água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, formando um produto oleoso amarelado, que foi purificado por coluna flash, obtendo-se 1,21 g (72%) do aminoálcool **55**.

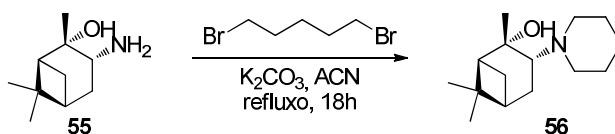
Dados espectrais:

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,36 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H); 1,37 (s, 3H); 1,57 (dd,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 2,01 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); 2,30 (dd,  $J = 6,0$ ; 8,7 Hz, 1H); 3,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,9; 25,7; 28,4; 29,9; 32,9; 38,0; 40,4; 52,1; 59,1; 93,6.

E.M. m/z (abundância relativa %): 170 (M+1, 1), 154 (1), 126 (15), 111 (34), 99 (10), 93 (26), 83 (32), 71 (65), 55 (35), 43 (100)

#### V.5 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-(piperidin-1-il)biciclo[3.1.1]heptan-2-ol (**56**)



A uma solução do aminoálcool **55** (845 mg, 5 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,38 g, 10 mmol) em 40 mL de acetonitrila foi adicionado 1,5-dibromopentano (1,38 g, 6 mmol) e a reação foi refluxada por 18 h. Em seguida, a solução foi filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Foi adicionado 10 mL de água e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, formando um produto oleoso amarelado, que foi purificado por coluna flash, obtendo-se 1,1 g (90%) do produto **56**.

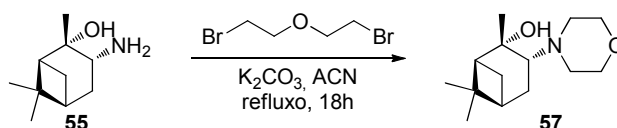
Dados espectrais:

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,30 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H); 1,44 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 2,55 (m, 2H); 2,81 (m, 2H); 2,93 (dd,  $J = 6,4$  e  $10,4$ Hz, 1H)

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17,1; 24,1; 24,4; 25,6; 27,7; 28,0; 31,4; 38,0; 40,5; 52,4; 54,0; 74,0; 84,6

E.M. m/z (abundância relativa %): 237 ( $\text{M}^+$ , 0,5), 194 (1), 166 (3), 138 (5), 122 (3), 111 (100), 96 (58), 84 (9), 69 (9), 55 (9), 41 (11).

## V.6 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-morfolinobiciclo[3.1.1]heptan-2-ol (**57**)



A uma solução do aminoálcool **55** (845 mg, 5 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,38 g, 10 mmol) em acetonitrila (40 mL) foi adicionado 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,38 g, 6 mmol) e a reação foi refluxada por 18 h. Em seguida, a solução foi filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Foi adicionado água (10 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, formando um produto oleoso amarelado, que foi purificado por coluna flash utilizando hexano/éter etílico (2:1) como eluente, obtendo-se 1,0g (89%) do produto **57**.

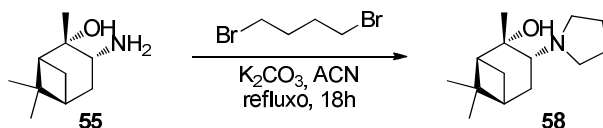
Dados espectrais:

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,39 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 3,47 (m, 1H); 3,72 (m, 4H)

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,07; 26,54; 27,91; 27,96; 31,43; 37,88; 40,45; 52,79; 53,00; 64,38; 67,60; 74,23

E.M. m/z (abundância relativa %): 239 ( $\text{M}^+$ , 0,5), 196 (2), 168 (3), 140 (4), 113 (100), 98 (47), 83 (23), 55 (21), 43 (15)

**V.7 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-(pirrolidin-1-il)biciclo[3.1.1]heptan-2-ol (58)**



A uma solução do aminoálcool **55** (845 mg, 5 mmol) e  $K_2CO_3$  (1,38 g, 10 mmol) em 40 mL de acetonitrila foi adicionado 1,4-dibromobutano (1,27 g, 6 mmol) e a reação foi refluxada por 18 h. Em seguida, a solução foi filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Foi adicionado 10 mL de água e o produto foi extraído com  $CHCl_3$  (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com  $Na_2SO_4$  anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, formando um produto oleoso amarelado, que foi purificado por coluna flash, obtendo-se 925 mg (83%) do produto **58**.

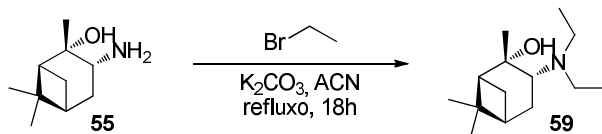
Dados espectrais:

RMN de  $^1H$  (200 MHz -  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,01 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,33 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H); 1,78 (m, 4H); 1,92 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 3,47 (m, 1H)

RMN de  $^{13}C$  (50 MHz -  $CDCl_3$ )  $\delta$  22,92; 24,18; 27,98; 28,61; 30,85; 31,07; 32,47; 37,81; 40,77; 53,27; 55,24; 63,46; 72,45

E.M. m/z (abundância relativa %): 180 (2), 153 (3), 124 (5), 108 (7), 97 (100), 84 (10), 69 (29), 55 (9), 43 (12), 41 (10).

**V.8 Preparação do (1S,2S,3R,5S)-3-(dietilamino)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-ol (59)**



A uma solução do aminoálcool **55** (845 mg, 5 mmol) e  $K_2CO_3$  (1,38 g, 10 mmol) em acetonitrila (40 mL) foi adicionado brometo de etila (1,30 g, 12 mmol) e a reação foi refluxada por 18 h. Em seguida, a solução foi filtrada e o solvente

evaporado em evaporador rotatório. Foi adicionado água (10 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, formando um produto oleoso amarelado, que foi purificado por coluna flash utilizando uma mistura dos solventes hexano/éter etílico (2:1) como eluente, obtendo-se 0,9 g (80%) do produto **59**.

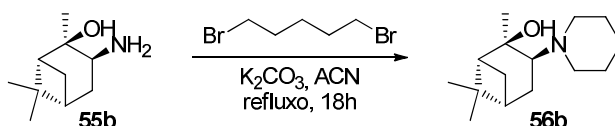
Dados espectrais:

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz - CDCl<sub>3</sub>): δ 0,97 (s, 3H); 1,05 (t, J = 7,09Hz, 6H); 1,18 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,38 (m, 1H); 1,94 (m, 4H); 2,17 (m, 1H); 2,60 (m, 4H); 3,13 (t, J = 8,51, 1H)

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>): δ 13,56; 23,99; 26,71; 27,22; 27,92; 31,11; 38,10; 40,67; 45,23; 52,01; 60,43; 74,08

E.M. m/z (abundância relativa %): 225 (0,5), 154 (3), 126 (6), 110 (4), 99 (100), 84 (30), 71 (67), 56 (16), 43 (9)

#### V.9 Preparação do (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2,6,6-trimetil-3-(piperidin-1-il)biciclo[3.1.1]heptan-2-ol (**56b**)



A uma solução do aminoálcool **55b** (845 mg, 5 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 g, 10 mmol) em acetonitrila (40 mL) foi adicionado 1,5-dibromopentano (1,38 g, 6 mmol) e a reação foi refluxada por 18 h. Em seguida, a solução foi filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Foi adicionado água (10 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, formando um produto oleoso amarelado, que foi purificado por coluna flash utilizando hexano/éter etílico (2:1) como eluente, obtendo-se 1,1 g (90%) do produto **56b**.

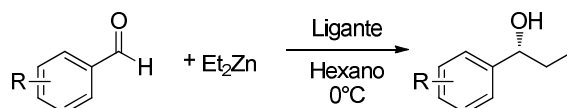
Dados espectrais:

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,96 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,30 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H); 1,44 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 1m94 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 2,55 (m, 2H); 2,81 (m, 2H); 2,93 (dd,  $J = 6,4$  e  $10,4$ Hz, 1H)

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,1; 24,1; 24,4; 25,6; 27,7; 28,0; 31,4; 38,0; 40,5; 52,4; 54,0; 74,0; 84,6

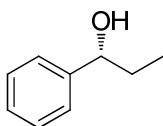
E.M. m/z (abundância relativa %): 237 ( $\text{M}^+$ , 0,5), 194 (1), 166 (3), 138 (5), 122 (3), 111 (100), 96 (58), 84 (9), 69 (9), 55 (9), 41 (11).

#### V.10 adição de dietilzinco a aldeídos na presença dos ligantes (56-59) como auxiliares quirais



A uma solução do ligante (5 mol%) foi adicionado a solução de dietilzinco em hexano 1 mol/L (1,25 equiv) e a solução foi agitada a  $24^\circ\text{C}$  por 20 minutos. A seguir, abaixou-se a temperatura para  $0^\circ\text{C}$  e uma solução do aldeído correspondente (1 equiv) no solvente correspondente (1 mL/mmol) foi adicionada. A solução resultante foi agitada por 2 horas.

A seguir, a temperatura do meio reacional foi elevada a  $24^\circ\text{C}$  e uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) foi adicionada e o produto foi extraído utilizando uma mistura de éter e hexano (1:1, 3 x 2 mL) e a fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e a solução resultante foi analisada por CG em coluna quiral.



**(R)-1-fenilpropan-1-ol ((R)-6a):** A reação foi desenvolvida

seguindo o procedimento geral com o ligante **56** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e benzaldeído (212 mg, 2,0 mmol)

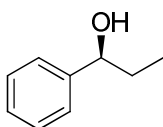


em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (255,7 mg, 94%) do álcool **(R)-6a** com 73% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,88 (t,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 3H); 1,74 (m, 2H); 4,53 (t,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ , 1H); 7,30 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,27; 31,84; 75,95; 125,98; 127,43; 128,35; 144,59.

$[\alpha]_D = -33,4$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

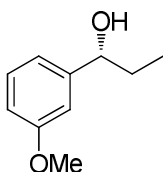


**(S)-1-fenilpropan-1-ol ((S)-6a):** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56b** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e benzaldeído (212 mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (255,5 mg, 94%) do álcool **(S)-6a** com 75% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *S*.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,88 (t,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 3H); 1,74 (m, 2H); 4,53 (t,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ , 1H); 7,30 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,27; 31,84; 75,95; 125,98; 127,43; 128,35; 144,59.

$[\alpha]_D = +34,2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )



**(R)-1-(3-metoxifenil)propan-1-ol ((R)-6b):** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e *m*-anisaldeído (272 mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por

cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (318,7 mg, 96%) do álcool **(R)-6b** com 92% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.

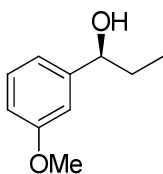
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,89 (t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 3H ); 1,74 (m, 2H);

3,78(s, 3H); 4,52 (t,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 1H); 6,91 (m, 2H); 7,25 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,47; 30,16; 55,23; 72,33; 10,49;

120,68; 127,05; 128,16; 132,39; 156,58.

$[\alpha]_{\text{D}} = -26,3$  ( $c = 1$ , Tolueno)



**(S)-1-(3-metoxifenil)propan-1-ol ((S)-6b):** A reação foi

desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56b** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e *m*-anisaldeído (272 mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (302,1 mg, 91%) do álcool **(S)-6b** com 91% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *S*.

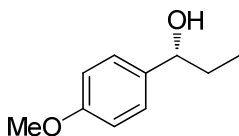
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,89 (t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 3H ); 1,74 (m, 2H);

3,78(s, 3H); 4,52 (t,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 1H); 6,91 (m, 2H); 7,25 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,47; 30,16; 55,23; 72,33; 10,49;

120,68; 127,05; 128,16; 132,39; 156,58.

$[\alpha]_{\text{D}} = +25,9$  ( $c = 1$ , Tolueno)



**(R)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol ((R)-6c):** A reação foi

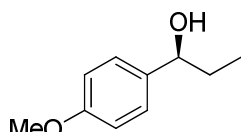
desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e *p*-anisaldeído (272

mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (249,0 mg, 75%) do álcool **(R)-6c** com 94% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,88 (t,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 3H ); 1,76 (m, 2H); 3,79(s, 3H); 4,52 (t, ,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 1H); 6,87 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 1H); 7,25 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,21; 31,76; 55,26; 75,64; 113,76; 127,20; 136,77; 158,97.

$[\alpha]_{\text{D}} = -37,1$  ( $c = 1$ , Tolueno)

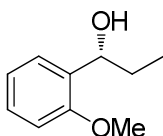


**(S)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol ((S)-6c):** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56b** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e *p*-anisaldeído (272 mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (282,2 mg, 85%) do álcool **(S)-6c** com 88% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *S*.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,88 (t,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 3H ); 1,76 (m, 2H); 3,79(s, 3H); 4,52 (t, ,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 1H); 6,87 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 1H); 7,25 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,21; 31,76; 55,26; 75,64; 113,76; 127,20; 136,77; 158,97.

$[\alpha]_{\text{D}} = -34,2$  ( $c = 1$ , Tolueno)

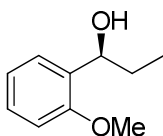


**((R)-6d):** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e *o*-anisaldeído (272 mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (313,7 mg, 94%) do álcool **(R)-6d** com 73% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,94 (t,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 3H ); 1,80 (m, 2H); 3,82(s, 3H); 4,77 (t,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 1H); 6,91 (m, 2H); 7,25 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,47; 30,16; 55,23; 72,33; 10,49; 120,68; 127,05; 128,16; 132,39; 156,58.

$[\alpha]_{\text{D}} = -42,8$  ( $c = 1$ , Tolueno)

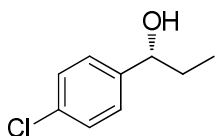


**((S)-6d):** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56b** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e *o*-anisaldeído (272 mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (298,8 mg, 90%) do álcool **(S)-6d** com 65% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *S*.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,94 (t,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 3H ); 1,80 (m, 2H); 3,82(s, 3H); 4,77 (t,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 1H); 6,91 (m, 2H); 7,25 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,47; 30,16; 55,23; 72,33; 10,49; 120,68; 127,05; 128,16; 132,39; 156,58.

$[\alpha]_{\text{D}} = +38,1$  ( $c = 1$ , Tolueno)

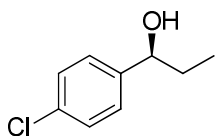


**(R)-1-(4-clorofenil)propan-1-ol ((R)-6e):** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e *p*-clorobenzaldeído (280 mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (336,6 mg, 99%) do álcool **(R)-6e** com 87% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 3H ); 1,72 (m, 2H); 4,53 (t,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ , 1H); 7,27 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,96; 31,90; 75,23; 127,35; 128,47; 133,03 143,03.

$[\alpha]_{\text{D}} = -26,2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )



**(S)-1-(4-clorofenil)propan-1-ol ((S)-6e):** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento geral com o ligante **56b** (23,7 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL) e *p*-clorobenzaldeído (280 mg, 2,0 mmol) em hexano (2 mL). O produto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona:hexano (0,5:9,5), obtendo-se (323,0 mg, 95%) do álcool **(S)-6e** com 85% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *S*.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 3H ); 1,72 (m, 2H); 4,53 (t,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ , 1H); 7,27 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,96; 31,90; 75,23; 127,35; 128,47; 133,03 143,03.

$[\alpha]_{\text{D}} = +25,3$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**CAPÍTULO 2**  
**DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS DE ACOPLAMENTO CRUZADO**  
**DESPROTONATIVOS**

Desenvolvido no Laboratório do Prof. Dr. Patrick J. Walsh, na Universidade da  
Pensilvânia

## I. INTRODUÇÃO

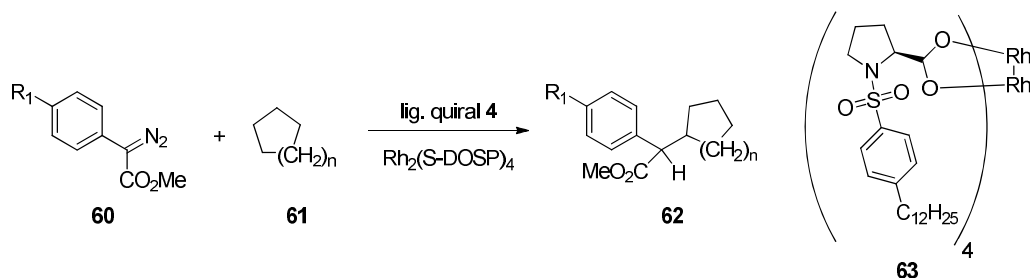
De uma maneira geral, o termo funcionalização de ligações C–H (ou ativação C–H e transformação C–H) pode ser definido como a conversão de ligações carbono-hidrogênio em ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo.<sup>82</sup> O número de reações de funcionalização de ligações C–H publicadas recentemente têm aumentado e inclui arilação,<sup>83-86</sup> alquilação,<sup>87;88</sup> alquenação,<sup>89;90</sup> inserção,<sup>91-94</sup> aminação,<sup>95;96</sup> oxidação,<sup>97</sup> borilação<sup>98</sup> e halogenação,<sup>99-101</sup> além das clássicas acilação/alquilação de Friedel-Crafts, acoplamento oxidativo fenol-fenol, oxidação alílica utilizando dióxido de selênio ou catalisadores em proporções estequiométricas com metais de transição, como o cromo, e metalação orto ou remota<sup>102;103</sup> usando bases fortes, como derivados de alquil lítio em quantidades estequiométricas.

### I.1 Histórico

As primeiras contribuições a respeito de funcionalização de ligações C–H foram registradas principalmente entre as décadas de 1970 e 1990. Por exemplo, Moritani e Fujiwara descobriram a alquilação do benzeno com estireno em 1967<sup>104</sup> e expandiram esta reação para o acoplamento entre dois arenos, em 1970.<sup>105</sup> Em 1982, Janowicz e Bergman relataram a ativação de uma ligação C–H de um alceno pela adição oxidativa de um complexo de metal de transição.<sup>106</sup> Ainda em 1982, Nakamura e colaboradores descobriram a arilação intramolecular de heteroarenos com haletos de arila catalisada por paládio.<sup>107</sup> Em 1989, Jordan e Taylor demonstraram a alquilação catalítica das ligações C–H da piridina, como um exemplo de um composto heteroaromático deficiente de elétrons.<sup>108</sup> E em 1993 Murray e colaboradores descobriram a alquilação direta de compostos aromáticos catalisada por rutênio.<sup>109</sup> Apesar de suas grandes contribuições para o campo da funcionalização de ligações C–H, a maioria das reações mencionadas acima foram consideradas impraticáveis.

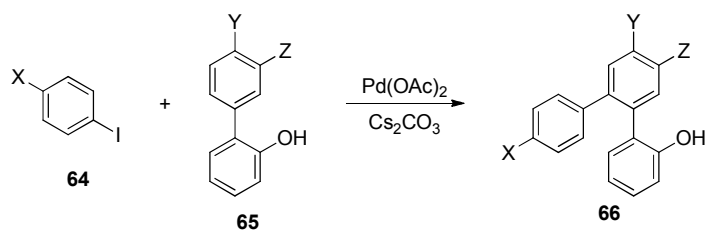
Em 1997, Davies e Hansen fizeram a inserção assimétrica intermolecular de carbenóides a cicloalcanos, utilizando o ligante quirais **63** e

ródio como catalisador, com rendimentos de 55 a 95% e excessos enantioméricos de até 93% (Esquema 11).<sup>110</sup>



**Esquema 11** - Inserção assimétrica intermolecular de carbenóides a cicloalcanos

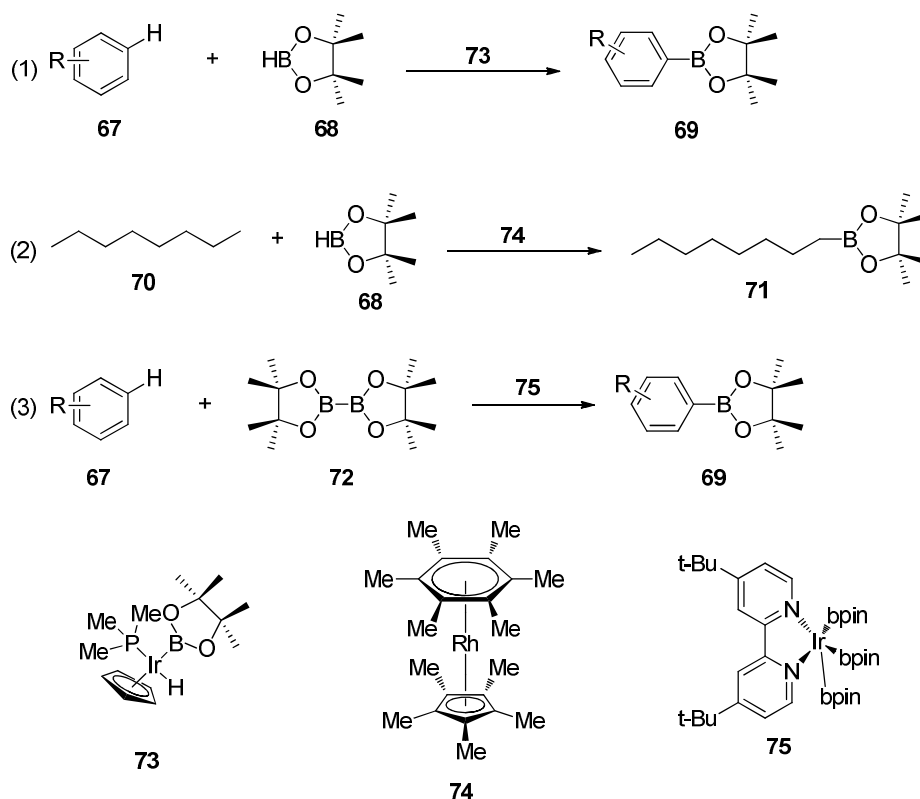
Miura e colaboradores, também em 1997, desenvolveram o primeiro método de arilação regioseletiva de uma ligação C–H (Esquema 12), utilizando  $Pd(OAc)_2$ ,  $Cs_2CO_3$  e iodobenzeno, com rendimentos entre 57 e 88%.<sup>111</sup>



**Esquema 12** - Arilação regioseletiva de ligação C–H

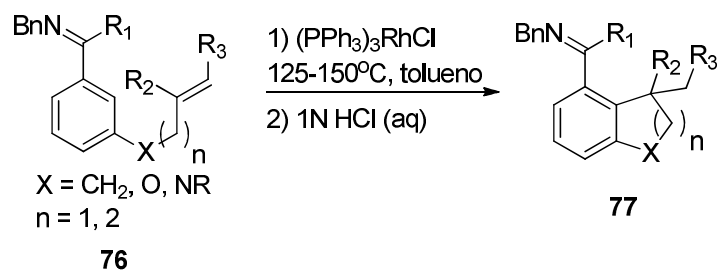
Em 2000, foi desenvolvida a borilação de ligações C–H aromáticas, por Smith III e colaboradores (Esquema 13, reação 1),<sup>112</sup> e de carbonos  $sp^3$ , por Hartwig e colaboradores (Esquema 13, reação 2).<sup>113</sup> Em 2002, o mesmo grupo de Hartwig desenvolveu o catalisador de irídio **75** para a borilação de ligações C–H aromáticas (Esquema 13, reação 3).<sup>114</sup>





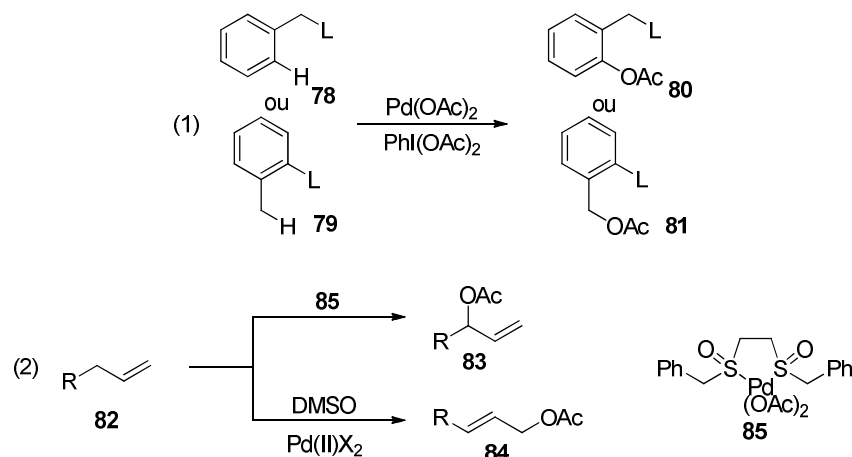
**Esquema 13 - Borilação de ligações C–H**

Ellman e Bergman desenvolveram, em 2004, um método para alquilação intramolecular enantiosseletiva de ligações C–H, utilizando ródio e fosfinas quirais como catalisadores (Esquema 14), com rendimentos entre 67 e 100% e excessos enantioméricos de 68-96%.<sup>115</sup>



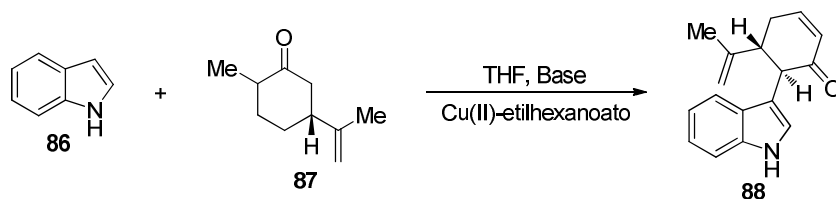
**Esquema 14 - Alquilação intramolecular enantiosseletiva de ligações C–H**

Ainda em 2004, Sanford e colaboradores realizaram a oxidação de ligações C–H, necessitando, entretanto, de um grupo diretor, que se ligaria ao catalisador de paládio, para esta reação se realizar (Esquema 15, reação 1).<sup>99</sup> No mesmo ano, outro método para a oxidação de ligação C–H, desta vez de carbonos alílicos, foi desenvolvido por White e Chen (Esquema 15, reação 2), utilizando para tal paládio e um sulfóxido como catalisadores.<sup>116</sup>



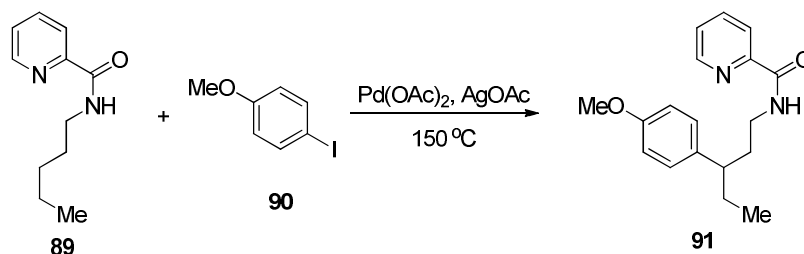
**Esquema 15** - Reações de oxidação de ligação C–H

Posteriormente, Baran e Ritcher desenvolveram um método (Esquema 16) para o acoplamento de indóis com compostos carbonílicos (cetonas, amidas e ésteres), visando a síntese das classes de produtos naturais fischerindol e hapalingol.<sup>117</sup>



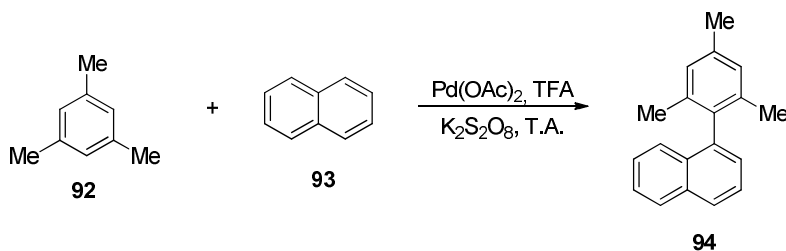
**Esquema 16** - Síntese do hapalindol Q

Em 2005, Daugulis e colaboradores desenvolveram um novo método para a arilação de ligações C–H de carbonos  $sp^3$  e  $sp^2$ , utilizando catalisadores de paládio e iodetos de arila como parceiros de acoplamento (Esquema 17).<sup>118</sup>



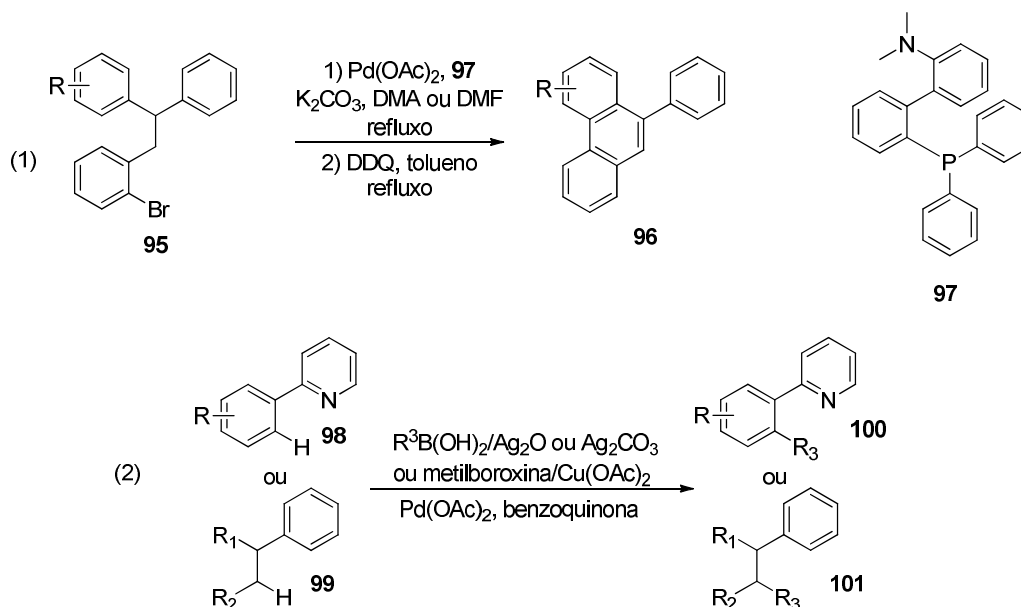
**Esquema 17** - Arilação de ligações C–H

Em 2006, Lu e colaboradores desenvolveram o primeiro método para o acoplamento arila-arila, formando compostos biarílicos (Esquema 18). Foi utilizado um sistema catalítico composto de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (TFA) e  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  em condições brandas, obtendo rendimentos baixos (11-32%), embora com excelentes regioseletividades (62-99%).<sup>119</sup>



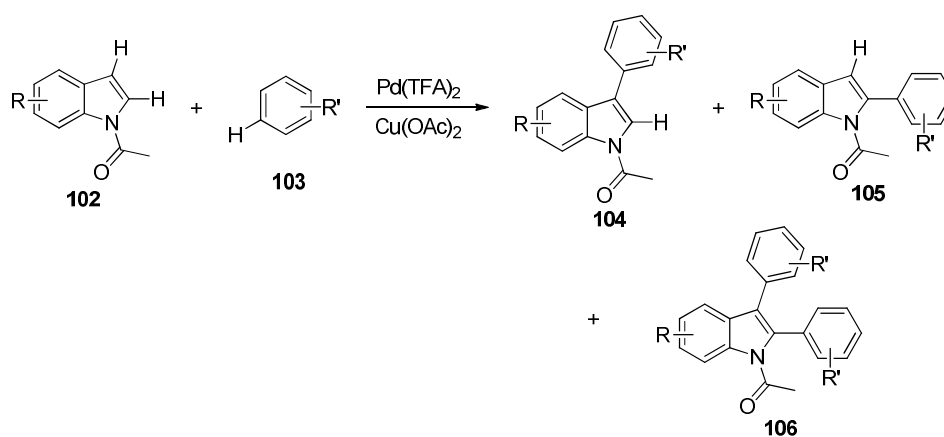
**Esquema 18** - Acoplamento arila-arila.

Ainda em 2006, Echavarren e colaboradores realizaram a reação intramolecular de alquilação de ligações C–H através de um mecanismo de desprotonação e metalação concertada<sup>120</sup> (Esquema 19, reação 1) e Yu e colaboradores desenvolveram processos de alquilação de ligações C–H de carbonos  $sp^3$  e  $sp^2$  com metilboroxina e ácidos alquilborônicos (Esquema 19, reação 2).<sup>121</sup>



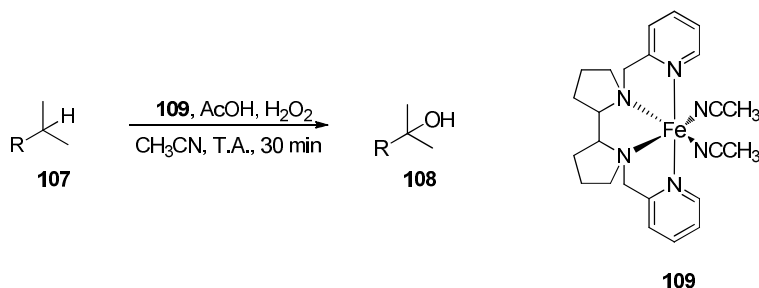
**Esquema 19** - Reações de alquilação de ligações C–H

Fagnou e Stuart desenvolveram, em 2007, um método para o acoplamento de *N*-acetilindóis e compostos aromáticos (Esquema 20), sem a necessidade de grupos ativadores, usando paládio como catalisador e um oxidante de cobre.<sup>122</sup>



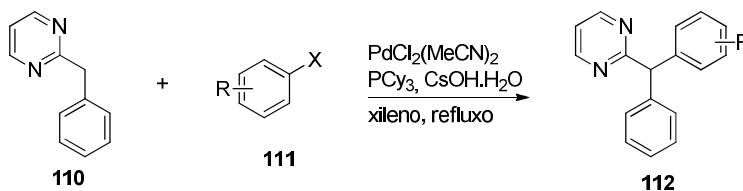
**Esquema 20** - Acoplamento de *N*-acetilindóis e compostos aromáticos

Ainda em 2007, White e Chen utilizaram o catalisador de ferro **109** para promover a oxidação de ligações C–H de carbonos  $sp^3$  com peróxido de hidrogênio, sem a necessidade de grupos diretores (Esquema 21).<sup>123</sup>



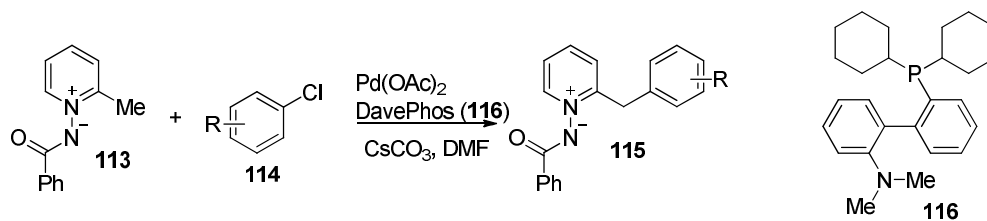
**Esquema 21** - Oxidação de ligações C–H de carbonos  $sp^3$

Oshima e colaboradores, em 2007, desenvolveram um método para a arilação direta de aril(azaaril)metanos (Esquema 22), utilizando haletos de arila na presença de uma base e um catalisador de paládio, obtendo rendimentos de até 96%.<sup>124</sup>



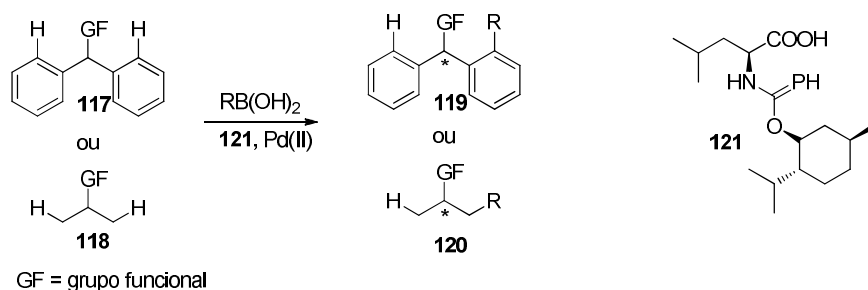
**Esquema 22** - Arilação direta de aril(azaaril)metanos

Em 2008, Charette e colaboradores realizaram a arilação direta do carbono benzílico de lúidas de *N*-iminopiridínio com cloretos de arila, catalisada por paládio, com rendimentos de até 94% (Esquema 23).<sup>125</sup>



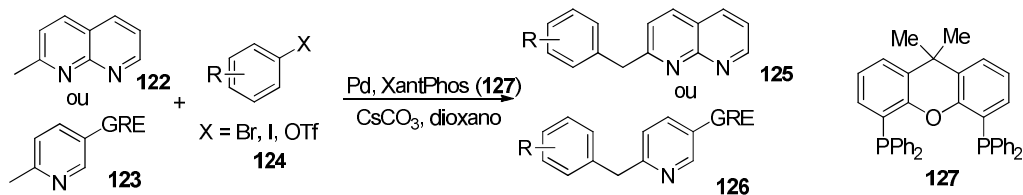
**Esquema 23** - Arilação direta de lidas de *N*-iminopiridínio

Yu e colaboradores descobriram, em 2008, um método para alquilação enantiosseletiva de ligações C–H de carbonos  $sp^2$  e  $sp^3$  usando paládio como catalisador e aminoácidos como ligantes quirais e,<sup>126</sup> em 2010, a olefinação de ligações C–H arílicas (Esquema 24).<sup>127</sup>



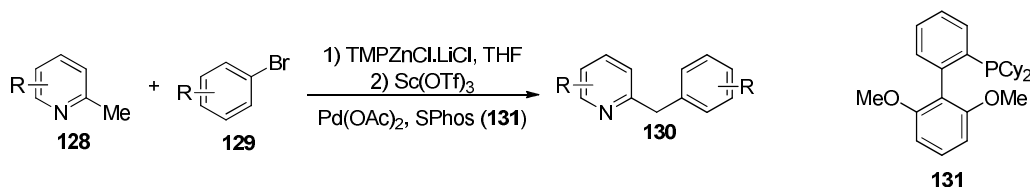
**Esquema 24** - Alquilação enantiosseletiva de ligações C–H

Em 2010, Morris e Burton desenvolveram um método para a arilação direta de carbonos benzílicos de heterocíclicos deficientes em elétrons, catalisada por paládio e sem a necessidade de pré-ativação ou uso de grupos diretores (Esquema 25).<sup>128</sup>



**Esquema 25** - Arilação direta de carbonos benzílicos de heterocíclicos deficientes de elétrons

Knochel e colaboradores desenvolveram, em 2011, uma metodologia de arilação direta de *N*-heterociclos (piridinas, quinolinas e isoquinolinas) metilados, com ácidos de Lewis, como  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  ou  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  em combinação com  $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$  e brometos de arila (Esquema 26). A reação é catalisada por paládio.<sup>129</sup>

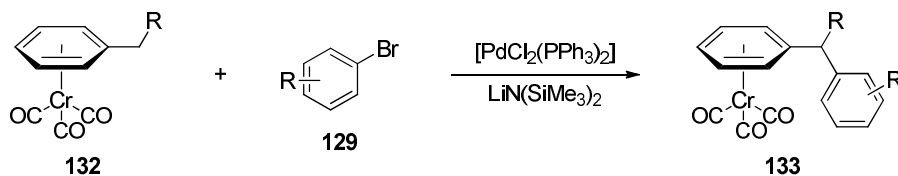


**Esquema 26** - Arilação direta de *N*-heterociclos com ácidos de Lewis

## I.2 Processos de acoplamentos cruzados desprotonativos (PACD)

Recentemente, o grupo do Prof. Dr. Patrick J. Walsh, da Universidade da Pensilvânia, desenvolveu um método para a arilação de ligações C–H de carbonos  $sp^3$  levemente ácidos, que foi chamado de Processo de Acoplamento Cruzado Desprotonativo (DCCP, em inglês). Este método consiste em utilizar uma base para desprotonar o substrato e realizar o acoplamento cruzado com um haleto de arila e um catalisador composto por paládio complexado a um ligante fosfinado.

O primeiro exemplo deste novo método, publicado em 2010, foi a arilação de tolueno, difenilmetano, aminas e éteres benzílicos coordenados em  $\eta^6$  com  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  (Esquema 27).

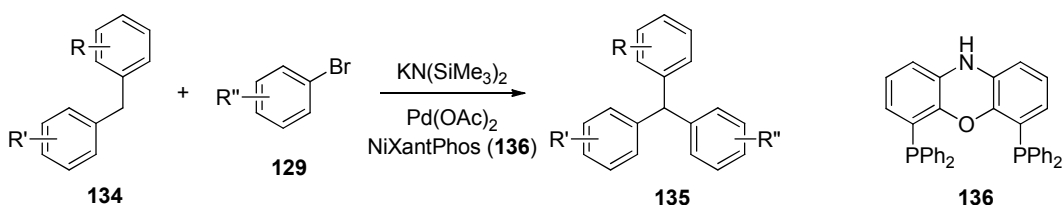


**Esquema 27** - arilação de complexos ( $\eta^6$ -areno) $\text{Cr}(\text{CO})_3$

Devido à ativação com o sal de cromo, há um aumento da acidez dos hidrogênios benzílicos, resultando na possibilidade de uma base de força

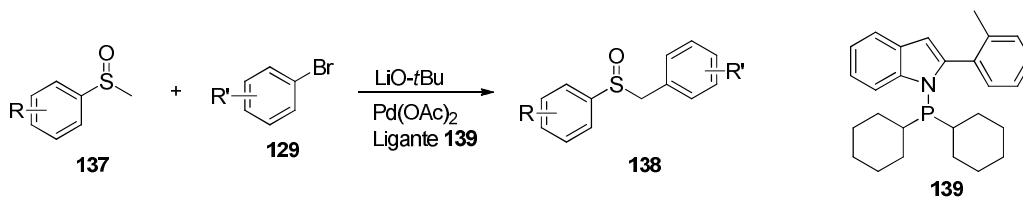
moderada,  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ , desprotonar este composto, resultando em um composto benzílico litiado, que participa da reação de acoplamento catalisada por paládio.<sup>130;131</sup>

Posteriormente, em 2012, foi desenvolvido o método de arilação da ligação C–H de derivados do diarilmetano com brometos de arila. A identificação da melhor combinação de base/catalisador foi realizada utilizando experimentação de alto rendimento em microescala (HTE, em inglês) e levou à escolha do sistema  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2/\text{Pd-NiXantPhos}$ . Este sistema catalítico levou à arilação de diarilmetanos à temperatura ambiente, com ótima quimiosseletividade com substratos que são conhecidos por sofrer arilação no oxigênio, nitrogênio e  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  (Esquema 28).<sup>132</sup>



**Esquema 28** - Arilação de C–H de diarilmetanos.

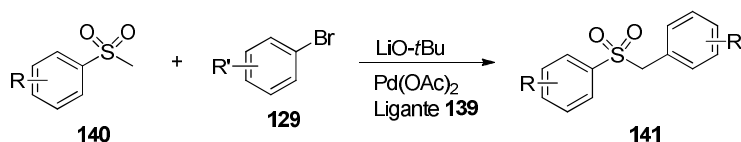
Em 2013, houve um grande número de trabalhos publicados pelo grupo do Prof. Walsh. Em um deles, houve o desenvolvimento da arilação direta de sulfóxidos de metila com brometos de arila, catalisada por paládio (Esquema 29). Os hidrogênios  $\alpha$ -sulfóxido foram desprotonados com  $\text{LiO}t\text{-Bu}$  e a arilação foi facilitada por um complexo de paládio com o ligante **139**. Foram realizados acoplamentos com um grande número de sulfóxidos de aril metila e também de sulfóxidos de alquil metila, que são substâncias cujas reações de acoplamento são mais desafiadoras.<sup>133</sup>



**Esquema 29** - Arilação de sulfóxidos de metila

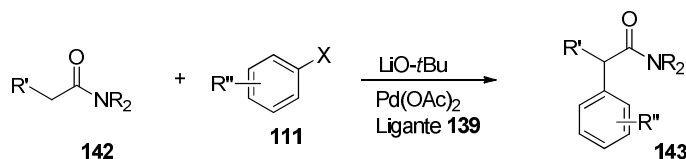


Também foram estudadas as reações de acoplamento com sulfonas metílicas (Esquema 30). Foi utilizado o mesmo sistema de base/catalisador que no caso anterior, obtendo-se rendimentos de até 90%.<sup>134</sup>



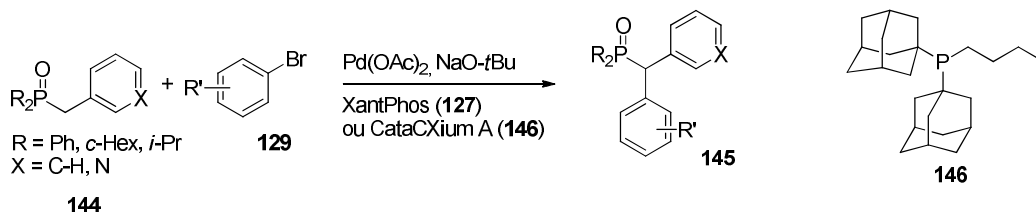
**Esquema 30** - Arilação de sulfonas de metila

Em outro trabalho realizado com o mesmo sistema de base/catalisador, foi realizada a arilação direta de amidas com brometos ou cloretos de arila, ocorrendo tanto a mono quanto a dupla arilação, com rendimentos entre 63 e 95% (Esquema 31).<sup>135;136</sup>



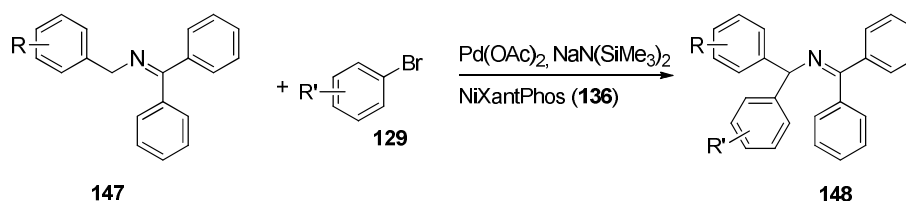
**Esquema 31** - Arilação de amidas

No final de 2013 e começo de 2014, foram publicados métodos para a arilação de óxidos de fosfinas (Esquema 32), utilizando XantPhos ou CataCXium A como ligantes para o paládio e  $\text{NaO}-t\text{Bu}$  como base, obtendo-se rendimentos de até 92%.<sup>137;138</sup>



**Esquema 32** - Arilação de óxidos de fosfinas.

Em 2014 foi publicada a síntese de diarilmetilenaminas (Esquema 33), através da arilação regioseletiva de ânions 1,1,3-triaril-2-azaarílicos.<sup>139</sup>



**Esquema 33** - Síntese de diarilmetilaminas

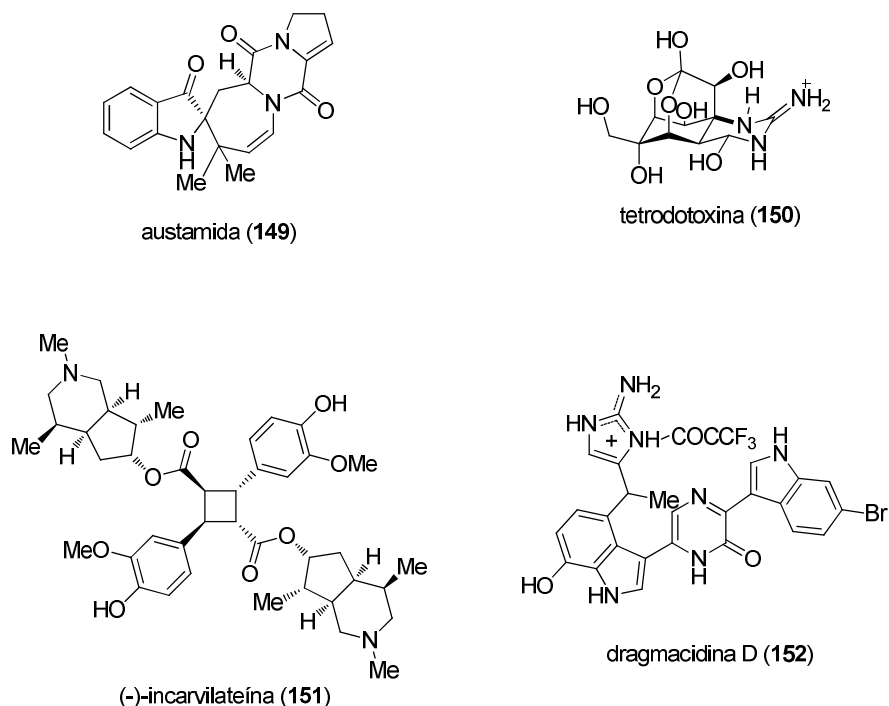
### I.3 Funcionalização de ligação C–H aplicada à síntese

A aplicação da funcionalização de ligações C–H na síntese de moléculas complexas só começou realmente no começo do século XXI. A síntese ideal deveria trazer fragmentos de tamanhos semelhantes de uma maneira convergente, para formar a ligação C–C do composto alvo através das ligações C–H. Esta síntese direta, que pode ser alcançada pela funcionalização C–H implicaria necessariamente em uma síntese com menos etapas.

Por exemplo, a síntese da austamida racêmica (**149**, Figura 21) por Hutchinson e Kishi em 1979<sup>140</sup> foi completada em 29 etapas, enquanto a síntese de seu enantiômero (+), por Baran e Corey em 2002, baseada na alquilação de ligações C–H, empregou apenas 5 etapas.<sup>141</sup>

Outra comparação interessante é a síntese da (-)-tetrodotoxina (**150**, Figura 21) publicada por Ito e colaboradores em 2003, com 67 etapas,<sup>142</sup> e a realizada por Hinman e Du Bois, com 32 etapas, publicado no mesmo ano, que fez uso de inserção e aminação de ligações C–H.<sup>143</sup>

Outros exemplos são a síntese total da (-)-incarvillateína (**151**, Figura 21), em que o número de etapas caiu de 20, por Kibayashi e colaboradores em 2004,<sup>144</sup> para 11, por Ellman e colaboradores em 2008,<sup>145</sup> e a síntese da dracmacidin D (**152**, Figura 21), que foi realizada em 25 etapas em 2002 por Stoltz e colaboradores<sup>146</sup> e em 15 por Yamaguchi e colaboradores em 2011.<sup>147</sup>



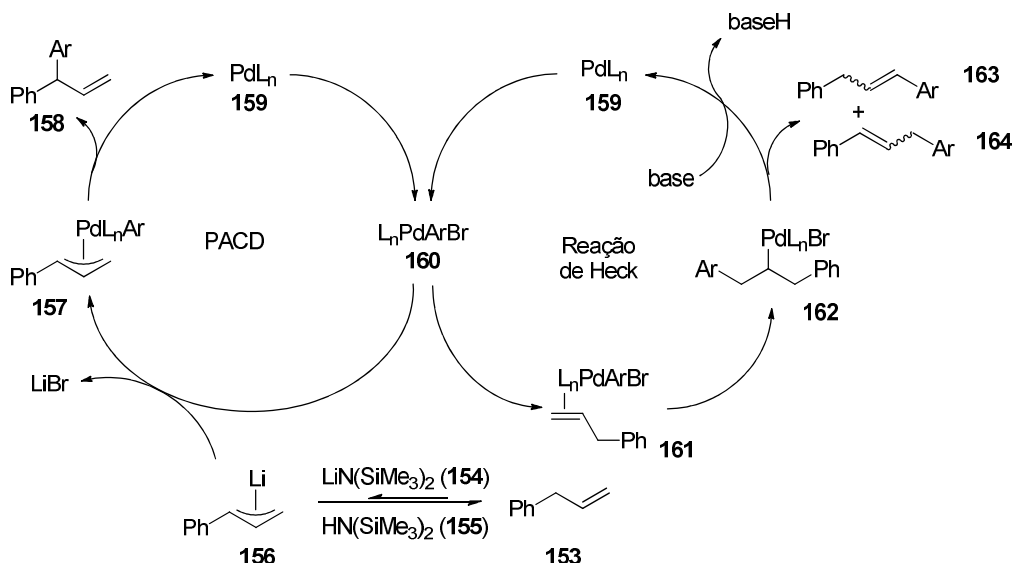
**Figura 21** - Exemplos de produtos naturais sintetizados utilizando a funcionalização de ligações C–H

Baseado nesses estudos já realizados, decidiu-se testar a arilação direta das ligações  $C(sp^3)H$  via Acoplamento Cruzado Desprotonativo de benzenos alílicos e tioéteres benzílicos.

#### 1.4 Acoplamento cruzado desprotonativo de benzenos alílicos

Normalmente, reações de benzenos alílicos (**153**) com brometos de arila na presença de base e catalisadores de paládio, resultam em produtos  $\gamma$ -substituídos (**163** e **164**) via reação de Heck, frequentemente como misturas de isômeros (Esquema 34, direita).<sup>148-151</sup> Foi vislumbrada a possibilidade de que uma base forte poderia evitar a reação de Heck e resultar em uma transmetalização da olefina (Esquema 34, esquerda).<sup>152-155</sup> A combinação de catalisador e ligante controlaria a regioseletividade da arilação no PACD, possibilitando a formação do produto  $\alpha$ -arilado (**158**) cuja obtenção é impossível via reação de Heck. É importante ressaltar que esta abordagem é

diferente das reações de ativação/arilação de ligações C–H de benzenos alílicos já descritas.<sup>156-165</sup>



**Esquema 34** – Ciclo catalítico proposto da Reação de Heck vs. PACD

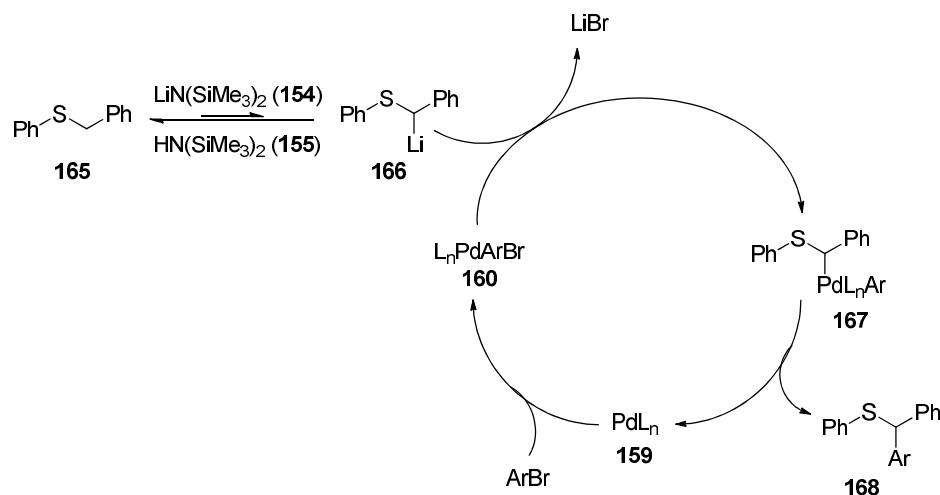
### 1.5 Acoplamento cruzado desprotonativo de tioéteres

Tioéteres são compostos chaves para síntese orgânica<sup>166</sup> e têm um papel importante na química medicinal,<sup>167</sup> biológica<sup>168-170</sup> e de materiais.<sup>171;172</sup> O método tradicional para a síntese de tioéteres envolve uma reação  $\text{S}_\text{N}2$  entre um tiol e um eletrófilo, geralmente um haleto de alquila.<sup>173; 174</sup> Mais recentemente, várias reações de acoplamento cruzado catalisado por metais foram desenvolvidas para a formação de ligações  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-S}$ .<sup>175-186</sup>

Outro método bastante útil para sintetizar tioéteres é a funcionalização de ligações C–H  $\alpha$ -enxofre.<sup>187;188</sup> A funcionalização de ligações C–H na posição  $\alpha$  a heteroátomos é um bom método para a formação de ligações C–C.<sup>82; 189-192</sup> Em geral, estas reações envolvem a metalação da ligação C–H utilizando uma base forte como organolítios a baixas temperaturas, sendo que o composto litiado resultante geralmente tem uma baixa estabilidade.

Baseado nesta química de organometálicos  $\alpha$ -substituídos,<sup>193;194</sup> foi vislumbrada a integração destas reações com uma funcionalização catalisada

por metal para a formação de ligações  $C(sp^3)-C(sp^3)$  na posição  $\alpha$  ao enxofre (Esquema 35). Embora já existam métodos para a metalação e posterior acoplamento cruzado de ligações  $\alpha-C-H$  de sulfonas<sup>134</sup> e sulfóxidos<sup>195</sup>, a ligação  $C-H$  na posição  $\alpha$  ao enxofre é mais desafiadora devido ao seu valor de  $pK_a$  mais elevado (cerca de 31 em DMSO).<sup>196</sup>



**Esquema 35** – Ciclo catalítico proposto do PACD de tioéteres

## II. OBJETIVOS

- Desenvolver métodos para a funcionalização de H pouco ácidos utilizando Processos de Acoplamento Cruzado Desprotonativos (PACD).

### II.1 Objetivos Específicos

- Utilizar os PACD para a arilação de alilbenzenos
- Utilizar os PACD para a  $\alpha$ -arilação de tioéteres de benzila.

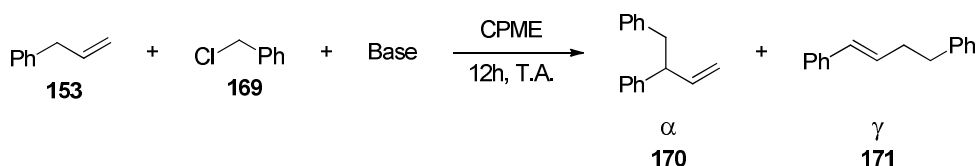
### III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### III.1 PACD DE BENZENOS ALÍLICOS

##### III.1.1 Benzilação

Para começar a desenvolver a metodologia de arilação de benzenos alílicos, foi preciso primeiro identificar as condições ideais para a desprotonação da ligação C(sp<sup>3</sup>)-H. Estes compostos têm sido desprotonados tradicionalmente utilizando-se *n*- e *sec*-BuLi a -78 °C ou com *n*-BuMgCl.<sup>36</sup> A utilização destas bases fortes, entretanto, é impraticável para a reação de acoplamento cruzado, por causa da sua compatibilidade reduzida com catalisadores e outros reagentes necessários para a reação de acoplamento. Procurou-se, então, fazer a desprotonação utilizando bases que são conhecidas por serem compatíveis com os catalisadores e reagentes.

Para testar a desprotonação do carbono sp<sup>3</sup> do alilbenzeno (**153**) reação, foram testadas 6 bases diferentes (LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, LiO*t*-Bu, NaO*t*-Bu, KO*t*-Bu) em CPME (éter ciclopentil metílico) à temperatura ambiente. As reações que resultaram no produto desejado foram as que utilizaram as bases KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, com uma razão dos produtos **170** e **171** de 5:1 e 80% de rendimento, NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, resultando em uma razão de 4:1 e 71% de rendimento, e LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, apresentando uma razão de 1:1 e 13% de rendimento. Nenhuma das bases MO-*t*Bu (M = Li, Na e K) apresentaram quantidades detectáveis dos produtos de benzilação.



**Esquema 36** – Reação de benzilação de benzenos alílicos

### III.1.2 Otimização das condições reacionais para a reação de acoplamento cruzado de benzenos alílicos

O próximo passo foi a identificação do catalisador para efetuar o PACD dos benzenos alílicos. Para isto, foram testados 29 fosfinas mono e bidentadas como ligantes, as três bases  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  e  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  e diferentes fontes de Pd(0) e Pd(II) a 110 °C, utilizando a técnica de Experimentação de Alto Rendimento em Microescala (Microscale High-Throughput Experimentation, HTE).

Os resultados dos testes em HTE (Tabela 10) mostraram que a  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  foi a única base que levou ao produto desejado, ao contrário do que mostrou a reação de benzilação. Isto se deve ao fato de o metal da base se envolver nas etapas de desprotonação e de transmetalização na reação de arilação, portanto nem sempre a melhor base para desprotonação do substrato é a melhor base para a reação de acoplamento.

De todos os 29 ligantes utilizados, somente  $\text{PCy}_3$  e Brettphos (Figura 22) resultaram em uma boa regioseletividade no acoplamento, produzindo apenas o produto  $\alpha$ -arilado. O ligante  $\text{PCy}_3$  foi escolhido por ser muito mais barato que o BrettPhos, mesmo com resultados semelhantes.

**Tabela 10 - Teste em HTE dos ligantes para a PACD de alilbenzenos**

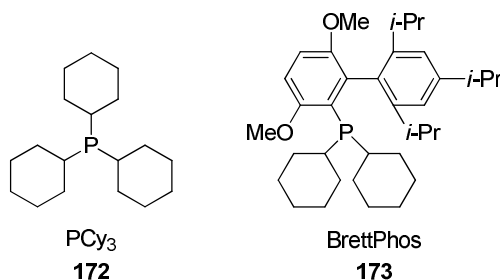
	Ligante	4a/P.I.	Produto $\gamma$ /P.I.
1	RuPhos	0,0	0,0
2	BippyPhos	0,0	0,0
3	SPhos	0,0	0,4
4	Cy-JohnPhos	0,0	0,0
5	RockPhos	0,42	0,55
6	MePhos	0,66	0,0
7	TrippyPhos	0,0	0,0
8	BrettPhos	1,93	0,0

**Tabela 10 (cont.)** - teste em HTE dos ligantes para a PACD de alilbenzenos

	Ligante	4a/P.I.*	Produto γ/P.I.*
9	XantPhos	0,57	0,0
10	NiXantPhos	0,78	0,71
11	Tri-t-butil-fosfonio tetrafluoroborato	0,1	0,0
12	PCy <sub>3</sub>	1,73	0,0
13	cataCXium PtB	0,0	0,0
14	cataCXium PiCy	0,3	0,0
15	cataCXium POMetB	0,0	0,0
16	cataCXium PCy	0,0	0,0
17	catCXium A	0,0	0,0
18	MorDalPhos	0,0	0,0
19	tBu-MePhos	0,0	0,0
20	Dppf	0,0	0,4
21	Dtbpf	0,0	0,0
22	Dippf	0,0	0,0
23	XPhos	0,0	0,0
24	QPhos	0,0	0,0
25	Tri-o-toluilfosfina	0,27	0,0
26	Trifenilfosfina	0,0	0,0
27	(S)-BINAP	0,0	0,1
28	DavePhos	0,0	0,0
29	JohnPhos	0,0	0,0

\* P.I.: padrão interno de acetonitrila

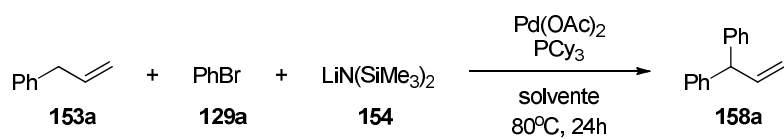




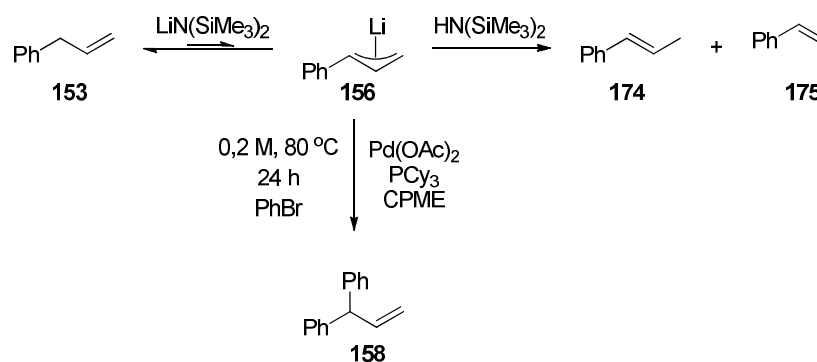
**Figura 22** - Ligantes  $\text{PCy}_3$  e BrettPhos

Para seguir com a pré-otimização das condições reacionais, as melhores condições observadas no HTE foram repetidas em escala de laboratório (0,1 mol) utilizando 1 equivalente de alilbenzeno **153a**, 3 equivalentes de bromobenzeno **129a**, 3 equivalentes de  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**), 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e 10 mol% de  $\text{PCy}_3$  (**172**) em CPME a 110 °C, que resultou em um rendimento de 15% do produto  $\alpha$ -arilado **158a** (linha 1, Tabela 11). A seguir, foram examinados outros 3 solventes (THF, DME e dioxano), o que indicou que o CPME era a melhor opção para esta reação (linhas 1-4, Tabela 11).

Durante a otimização, foi observada a formação de *trans*- $\beta$ -metilestireno (**174**, majoritário) e *cis*- $\beta$ -metilestireno (**175**, minoritário) (Esquema 37), como subprodutos.<sup>197</sup> Estes compostos, infelizmente, são menos ácidos que o alilbenzeno (**153**) e não sofrem desprotonação sob as condições da reação. Quando a temperatura foi diminuída para 80 °C foi observado um aumento do rendimento para 30% (linha 5, Tabela 11) e a 60 °C o rendimento foi de 20% (linha 6, Tabela 11). Devido à baixa acidez do alilbenzeno e a baixa concentração resultante do seu ânion, a concentração foi aumentada para 0,2 mol/L e o rendimento aumentou para 40% (linha 7, Tabela 11). Um aumento adicional da concentração não resultou em um aumento significativo no rendimento (linhas 8 e 9, Tabela 11), portanto foi escolhida a concentração de 0,2 mol/L.

**Tabela 11** - Otimização da reação de alilbenzeno com bromobenzeno

	153a:129a:154	Solvente	Temp (°C)	Conc. (mol/L)	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub> (mol%)	158a (%)
1	1:3:3	CPME	110	0,1	5/10	15
2	1:3:3	THF	110	0,1	5/10	0
3	1:3:3	DME	110	0,1	5/10	0
4	1:3:3	Dioxano	110	0,1	5/10	10
5	1:3:3	CPME	80	0,1	5/10	30
6	1:3:3	CPME	60	0,1	5/10	20
7	1:3:3	CPME	80	0,2	5/10	40
8	1:3:3	CPME	80	0,3	5/10	41
9	1:3:3	CPME	80	0,4	5/10	43
10	3:1:3	CPME	80	0,2	5/10	65
11	4:1:4	CPME	80	0,2	5/10	74
12	4:1:4	CPME	80	0,2	5/15	80
13	4:1:4	CPME	80	0,2	5/20	>99

**Esquema 37** – PACD de benzenos alílicos

Sob estas condições, foi aumentada a quantidade de alilbenzeno para 3 equivalentes, enquanto utilizou-se 3 equivalentes de base e 1 equivalente de bromobenzeno. O excesso de alilbenzeno compensou a isomerização irreversível e o rendimento então aumentou para 65% (linha 10, Tabela 11). Aumentando ainda mais a quantidade de alilbenzeno e base para 4 equivalentes obteve-se um rendimento de 74% (linha 11, Tabela 11). A seguir, foi testada uma quantidade maior de ligante no meio reacional (linhas 12 e 13) e o produto foi finalmente obtido em um rendimento quantitativo utilizando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%),  $\text{PCy}_3$  (20 mol%) e uma razão de 4:4:1 de alilbenzeno :  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  : bromobenzeno a 80 °C por 24h (linha 13, Tabela 11).

### III.1.3 Efeito de diferentes brometos de arila na reação de arilação de benzenos alílicos

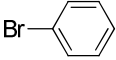
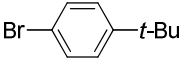
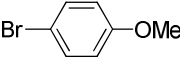
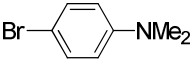
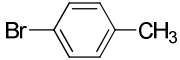
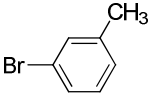
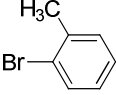
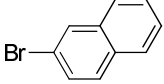
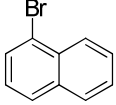
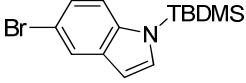
Com as condições reacionais otimizadas, a mesma reação foi testada utilizando-se diferentes brometos de arila (Tabela 12). A reação forneceu excelentes rendimentos com brometos de arila com substituintes doadores de elétrons na posição *para* (81-97%, linha 2-5). Brometos de arila com substituintes na posição *meta* (85%, linha 6) e *orto* (83%, linha 7) também mostraram boa reatividade, apesar do fator estérico mais acentuado, assim como brometos mais volumosos, como 1- e 2-bromonaftaleno (86 e 74%, linhas 8 e 9) e 5-bromoindol (86%, linha 10).

Entretanto, os rendimentos foram mais baixos quando foram utilizados brometos de arila com substituintes retiradores de elétrons (52-66%, linhas 11 e 12). Esta diferença de reatividade se deve ao fato de a ligação do brometo com o paládio ser menos efetiva, devido à deficiência de elétrons nos brometos, o que dificulta o acoplamento.

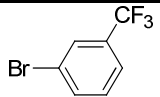
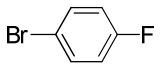
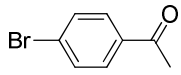
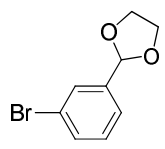
Cetonas são conhecidas por sofrerem reação de adição ao grupo carbonila quando em contato com compostos organometálicos mais duros. Além disso, *p*-bromoacetofenona ( $\text{pK}_a$  próximo da acetofenona, de 24,7 em  $\text{DMSO}^{198}$ ) pode participar de uma reação aldol competitiva<sup>199</sup> e sofrer uma  $\alpha$ -arilação catalisada por paládio.<sup>200</sup> Ainda assim, o produto  $\alpha$ -arilado **158m**,

derivado do PACD do alilbenzeno, foi produzido com rendimento razoável (65% linha 13). Acetais são conhecidos por sofrerem clivagem da ligação C-O com compostos organometálicos.<sup>201</sup> Entretanto, o produto  $\alpha$ -arilado **158n** foi produzido com 87% de rendimento (linha 14).

**Tabela 12** – Resultados das reações de arilação do alilbenzeno utilizando vários brometos de arila

$  \begin{array}{c}  \text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\  \text{153a}  \end{array}  + \text{ArBr} \text{ (129)} + \text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2 \text{ (154)}  \xrightarrow[\text{CPME, } 80^\circ\text{C, 24h}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{PCy}_3 \text{ (20 mol\%)}}  \begin{array}{c}  \text{Ar} \\    \\  \text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\  \text{158a-n}  \end{array}  $			
	Br-Ar	Produto	Rendimento (%)
1		<b>158a</b>	91
2		<b>158b</b>	88
3		<b>158c</b>	97
4		<b>158d</b>	81
5		<b>158e</b>	86
6		<b>158f</b>	85
7		<b>158g</b>	83
8		<b>158h</b>	86
9		<b>158i</b>	74
10		<b>158j</b>	86

**Tabela 12 (cont.)** - Reação de arilação do alilbenzeno utilizando vários brometos de arila

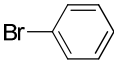
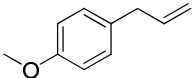
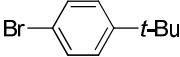
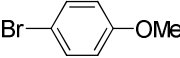
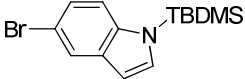
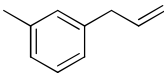
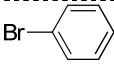
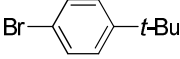
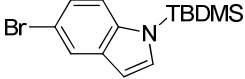
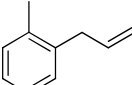
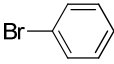
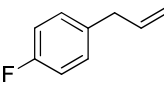
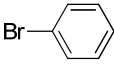
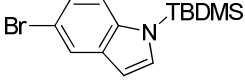
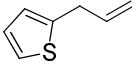
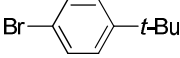
	Br-Ar	Produto	Rendimento (%)
11		<b>158k</b>	66
12		<b>158l</b>	52
13		<b>158m</b>	65
14		<b>158n</b>	87

Foram testados outros substratos derivados do alilbenzeno (Tabela 13). O substrato contendo um grupamento doador de elétron, 4-alilanisol (**153b**), mostrou boa reatividade (66-88% de rendimento, linhas 1-4) enquanto o 3-aliltolueno (**153c**) forneceu o produto de acoplamento com rendimentos de 80-91% (linhas 5-7). A reação utilizando 2-aliltolueno (**153d**) resultou em 60% do produto desejado, apesar do impedimento estérico causado pelo substituinte na posição *orto* (linha 8).

O 4-flúor alilbenzeno (**153e**), deficiente em elétrons, levou à formação do produto desejado em 64% e 66% de rendimento com bromobenzeno e o 5-bromoindol protegido (linhas 9 e 10, respectivamente). Isto se deve à baixa densidade eletrônica no carbono alílico, resultando em uma ligação menos efetiva com o paládio, depois da transmetalração.

Compostos heterocíclicos com nitrogênio não produziram os compostos  $\alpha$ -arilados desejados, resultando apenas nos produtos de isomerização da ligação dupla entre os átomos de carbono. Acredita-se que isto se deve a uma complexação muito efetiva entre o paládio e o nitrogênio do heterocíclico, perdendo-se, então, o catalisador. Entretanto, a reação utilizando 2-aliltiofeno (**153f**) produziu o composto desejado em 51% de rendimento (linha 11).

**Tabela 13** – Resultado das reações de arilação com derivados do alilbenzeno

	Material de Partida	Ar-Br	Produto	Rendimento (%)
1			<b>158c</b>	88
2	 <b>153b</b>		<b>158o</b>	81
3			<b>158p</b>	72
4			<b>158q</b>	66
5	 <b>153c</b>		<b>158f</b>	80
6			<b>158r</b>	91
7			<b>158s</b>	82
8	 <b>153d</b>		<b>158g</b>	60
9	 <b>153e</b>		<b>158l</b>	64
10			<b>158t</b>	66
11	 <b>153f</b>		<b>158u</b>	51

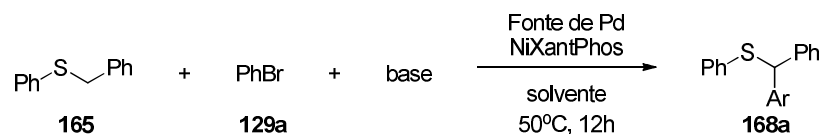
## III.2 TIOÉTERES

### III.2.1 Benzilação

Para iniciar o estudo do PACD de tioéteres, o primeiro passo foi a determinação da combinação de base e solvente para a desprotonação do carbono benzílico do sulfeto de benzil fenila sob condições brandas o suficiente para que fosse possível a reação de acoplamento cruzado. Para tal, foram testadas reações de benzilação do sulfeto de benzil fenila utilizando 6 bases diferentes ( $\text{LiO-}t\text{Bu}$ ,  $\text{NaO-}t\text{Bu}$ ,  $\text{KO-}t\text{Bu}$ ,  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ ) à temperatura ambiente em CPME. As reações utilizando as bases  $\text{MO-}t\text{Bu}$  ( $\text{M} = \text{Li, Na, K}$ ) não geraram quantidades detectáveis do produto de benzilação, o que sugere que elas não seriam adequados para o PACD dos tioéteres benzílicos. Por outro lado, os produtos de benzilação foram observados, em quantidades crescentes, quando  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  e  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  foram utilizadas (rendimentos de 53, 60 e 74%, respectivamente).

### III.2.2 Otimização das condições reacionais

Tendo identificado três bases com potencial para serem utilizadas no PACD dos tioéteres benzílicos, a atenção foi voltada para a identificação do catalisador ideal para a reação. Baseado nos trabalhos anteriores de PACDs de substratos pouco ácidos<sup>131;132</sup>, o ligante NiXantPhos (**136**) foi escolhido para os testes iniciais.<sup>202</sup> Foram testados, utilizando as técnicas de Experimentação de Alto Rendimento em Microescala (Microscale High-Throughput Experimentation, HTE), oito fontes diferentes de paládio ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{cod})$ ,  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{tfa})_2$  e  $\text{PdCl}_2$ ), as três bases identificadas na etapa de benzilação ( $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  e  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ ) e quatro solventes diferentes (CPME, THF, DME e tolueno). Os testes foram conduzidos a 50 °C por 24 horas. Os resultados encontram-se na Tabela 14.

**Tabela 14** - Resultados dos estudos envolvendo a arilação do sulfeto de benzil fenila

Base	Solvente	Fonte de Pd	Razão Produto / Padrão Interno
LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CPME	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,68
		[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	4,20
		PdCl <sub>2</sub> (cod)	3,03
		PdCl <sub>2</sub>	0,50
	THF	Pd(OAc) <sub>2</sub>	1,13
		[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	5,02
		PdCl <sub>2</sub> (cod)	2,43
		PdCl <sub>2</sub>	0,06
	DME	Pd(OAc) <sub>2</sub>	1,88
		[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	2,76
		PdCl <sub>2</sub> (cod)	3,89
		PdCl <sub>2</sub>	0,13
	Tolueno	Pd(OAc) <sub>2</sub>	1,18
		[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	2,68
		PdCl <sub>2</sub> (cod)	4,41
		PdCl <sub>2</sub>	0,41
NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CPME	Pd(OAc) <sub>2</sub>	2,88
		[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	1,49
		PdCl <sub>2</sub> (cod)	4,41
		PdCl <sub>2</sub>	0,03
	THF	Pd(OAc) <sub>2</sub>	2,26
		[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	2,87
		PdCl <sub>2</sub> (cod)	3,73
		PdCl <sub>2</sub>	0,06
	DME	Pd(OAc) <sub>2</sub>	1,53
		[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	1,61
		PdCl <sub>2</sub> (cod)	2,04
		PdCl <sub>2</sub>	0,33



**Tabela 14 (cont.)** - Resultados do HTE da arilação do sulfeto de benzil fenila

Base	Solvente	Fonte de Pd	Razão Produto / Padrão Interno
NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Tolueno	Pd(OAc) <sub>2</sub>	2,65
		[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	3,23
		PdCl <sub>2</sub> (cod)	1,24
		PdCl <sub>2</sub>	0,16

\* As reações utilizando KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como base e Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub> e Pd(tfa)<sub>2</sub> como fontes de paládio não mostraram resultados relevantes.

As melhores condições foram testadas em escala de laboratório e os resultados estão na Tabela 15.

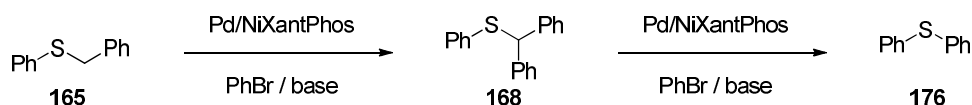
Baseado nestes resultados, 24 ligantes fosfinados foram testados para o PACD de sulfeto de benzil fenila com bromobenzeno, utilizando as técnicas de HTE com [PdCl(alil)]<sub>2</sub> como fonte de paládio e LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como base em THF. Entretanto, somente NiXantPhos gerou o produto de acoplamento em quantidade significativa e o ligante XantPhos, com estrutura muito semelhante, gerou apenas traços do mesmo

**Tabela 15** - Teste de bases, fontes de Paládio e solventes para arilação do sulfeto de benzil fenila

	Base	Fonte de Pd	Solvente	Rendimento (%)
1	LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	THF	61
2	LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub> (cod)	DME	57
3	LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub> (cod)	Tolueno	35
4	LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub>	Tolueno	0
5	NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CPME	56
6	NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PdCl <sub>2</sub> (cod)	CPME	58
7	NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	[PdCl(alil)] <sub>2</sub>	Tolueno	45

Para a otimização das condições utilizando o sistema NiXantPhos/[PdCl(alil)]<sub>2</sub>, foram testadas diferentes razões do tioéter, bromobenzeno e LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Tabela 16). O rendimento foi maior quando 2 equivalentes de base e bromobenzeno foram utilizados (linhas 1-3, até 52% de rendimento). Estas reações têm rendimentos mais baixos que as da Tabela 15 devido às temperaturas mais altas utilizadas, que levou à formação de subprodutos.

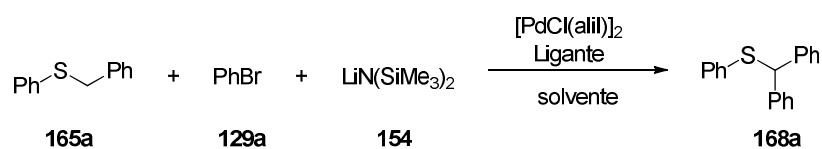
Para minimizar a formação dos subprodutos (Esquema 38), a temperatura foi reduzida de 80 °C para 50 °C e para temperatura ambiente. Sob estas condições, o rendimento aumentou para 60% à temperatura ambiente (linhas 3-5). O efeito do tempo da reação também foi avaliado. Os rendimentos mostrados nas linhas 5-10 chegam ao máximo quando a reação foi extraída após 30 minutos (linha 8, 86%). Tempos mais longos de reação resultaram em rendimentos mais baixos devido à decomposição do produto, como mostrado no Esquema 38.



**Esquema 38 – PACD de tioéteres**

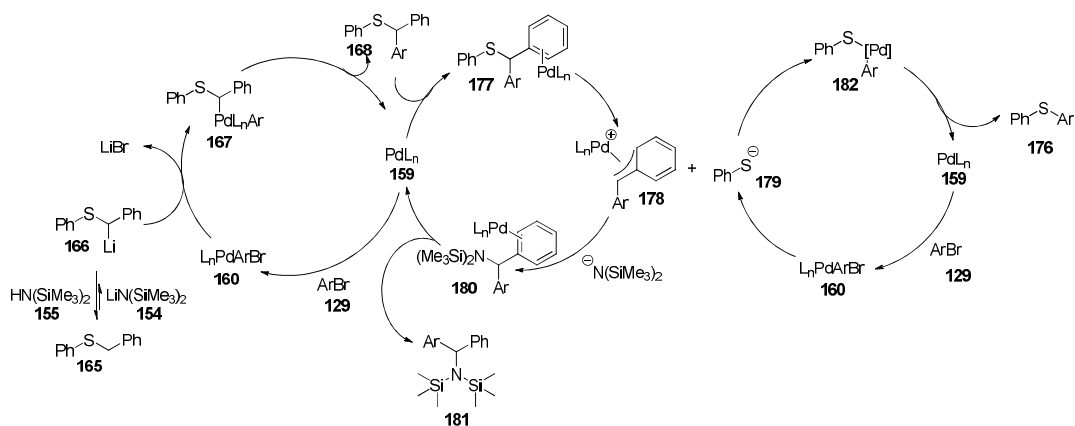
Esta decomposição acontece quando o benzil-(difenilmetil)-sulfeto é atacado pela base seguido da complexação com o paládio. A seguir, há a quebra da ligação carbono-enxofre gerando o composto Ph-S<sup>-</sup>, que sofre uma adição de outra molécula de brometo de fenila, gerando o diarilsulfeto, como mostrado no Esquema 39.

Visando tentar diminuir ainda mais a decomposição do produto, a reação foi testada na temperatura de 0°C, sem sucesso (linhas 11 e 12). O rendimento caiu para 42% em 30 minutos de reação. Quando a reação foi realizada por mais tempo, 2 horas, o rendimento aumentou apenas para 48%, com decomposição do produto.

**Tabela 16** - Otimização das condições para arilação do sulfeto de benzil fenila

	165a:129a:154	Solvente	Temp (°C)	Tempo (h)	Pd:NiXantPhos (mol%)	168a (%)
1	2:1:2	THF	80	12	10:20	45
2	2:1:3	THF	80	12	10:20	0
3	1:2:2	THF	80	12	10:20	52
4	1:2:2	THF	50	12	10:20	53
5	1:2:2	THF	25	12	10:20	60
6	1:2:2	THF	25	6	10:20	67
7	1:2:2	THF	25	1	10:20	80
8	1:2:2	THF	25	0,75	10:20	86
9	1:2:2	THF	25	0,5	10:20	86
10	1:2:2	THF	25	0,25	10:20	76
11	1:2:2	THF	0	0,5	10:20	43
12	1:2:2	THF	0	2	10:20	48
13	1:2:2	THF	25	0,5	5:10	67
14	1:2:2	THF	25	0,5	5:10	64 <sup>a</sup>
15	1:2:2	CPME	25	0,5	10:20	0
16	1:2:2	DME	25	0,5	10:20	58
17	1:2:2	Dioxano	25	0,5	10:20	0
18	1:2:2	Hexano	25	0,5	10:20	0
19	1:2:2	Tolueno	25	0,5	10:20	0

<sup>a</sup> concentração de 2 mol/L



**Esquema 39** – Ciclo catalítico da formação do produto e do subproduto do PACD de tioéteres

Como a quantidade de catalisador ainda era muito alta (10% de Pd e 20% do ligante), tentou-se diminuí-la pela metade, visando uma economia de material. Infelizmente, o rendimento caiu de 86% para 67% (linha 9 vs. 13). Além disso, aumentar a concentração da reação não melhorou o rendimento obtido (linha 14) e outros solventes, exceto o DME, não resultaram na formação do produto (linhas 15-19).

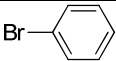
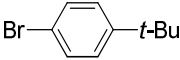
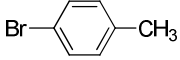
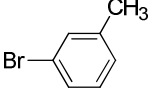
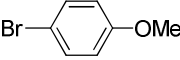
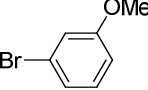
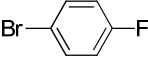
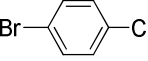
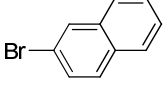
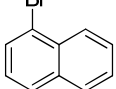
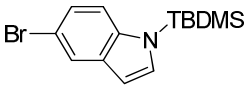
### III.2.3 Influência da estrutura dos brometos de arila na reação de acoplamento desprotonativo do sulfeto de benzil fenila

Utilizando a condição otimizada (linha 9, Tabela 16), foram testadas reações utilizando diferentes brometos de arila (Tabela 17). O PACD resultou em bons a excelentes rendimentos para brometos com grupos alquila (82-84%, linhas 2-4) e doadores de elétrons (73-93%, linhas 5-6) como substituintes nas posições *meta* e *para*.

Grupos retiradores de elétrons resultaram em rendimentos mais baixos (50-63%, linhas 7 e 8), devido à ligação menos eficiente com o paládio. As substâncias 1- e 2-bromonaftaleno e o 5-bromoindol protegido mostraram-se bons reagentes para o acoplamento, mesmo tendo um impedimento estérico

maior, resultando em rendimentos de 70, 72 e 68%, respectivamente (linhas 9-11).

**Tabela 17** - reação de arilação do sulfeto de benzil fenila com diferentes brometos de arila

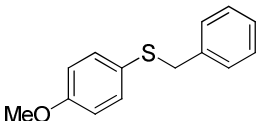
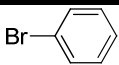
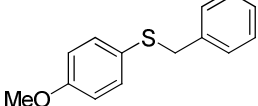
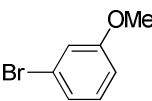
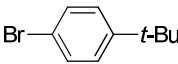
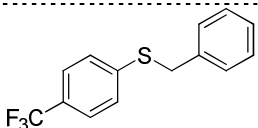
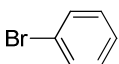
$  \begin{array}{c}  \text{Ph-S-Ph} \\  \text{165a}  \end{array}  + \text{ArBr}  + \text{LiN(SiMe}_3)_2  \xrightarrow[\text{T.A., 30 min}]{\begin{array}{c} \text{[PdCl(alil)]}_2 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{NiXantPhos (20 mol\%)} \\ \text{THF} \end{array}}  \begin{array}{c}  \text{Ph-S-Ph} \\    \\  \text{Ar} \\  \text{168a}  \end{array}  $			
	Br-Ar	Produto	Rendimento (%)
1		<b>168a</b>	86
2		<b>168b</b>	84
3		<b>168c</b>	82
4		<b>168d</b>	83
5		<b>168e</b>	73
6		<b>168f</b>	93
7		<b>168g</b>	50
8		<b>168h</b>	63
9		<b>168i</b>	72
10		<b>168j</b>	70
11		<b>168k</b>	68

A seguir, foram testados diferentes sulfetos de aril benzila como substratos (Tabela 18). Sulfetos com substituintes doadores de elétrons no grupo S–Ar resultaram em rendimentos de bons a excelentes (80-97%, linhas 1-3), enquanto com substituinte retirador de elétrons resultou em rendimento menor (60%, linha 4).

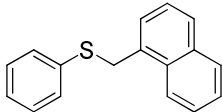
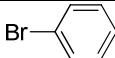
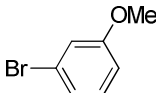
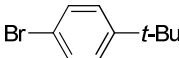
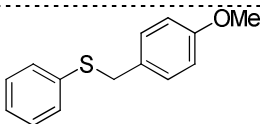
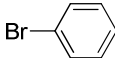
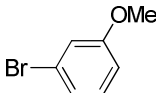
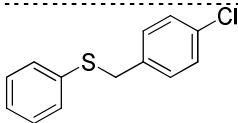
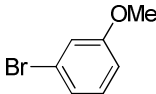
A variação do grupo benzílico também foi investigada. O grupo 1-naftil resultou em rendimentos entre 65 e 77% (linhas 5-7). Ao utilizar um substituinte MeO na posição *para*, doador de elétrons, era esperado que a acidez do hidrogênio benzílico diminuísse. Entretanto, os acoplamentos com este substrato resultaram em rendimentos não muito inferiores (60-74%, linhas 9 e 8). Quando cloro foi empregado como substituinte na posição 4, retirador de elétrons, obteve-se o produto de acoplamento com 74% de rendimento (linha 10).

**Tabela 18** – Reação de arilação de derivados do sulfeto de benzil fenila

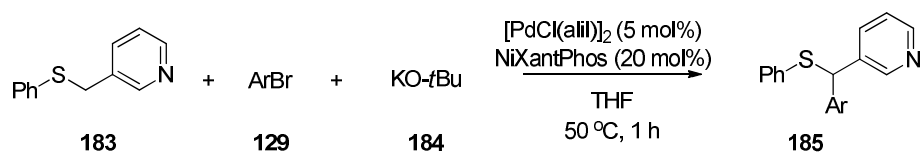
$$\begin{array}{c}
 \text{Ar}^1\text{-S-CH}_2\text{-Ar}^2 + \text{Ar}^3\text{Br} + \text{LiN(SiMe}_3)_2 \xrightarrow[\text{T.A., 30 min}]{\text{THF, [PdCl(alil)]}_2 \text{ (5 mol\%), NiXantPhos (20 mol\%)}} \text{Ar}^1\text{-S-CH(Ar}^3\text{)-Ar}^2 \\
 \text{165} \qquad \qquad \text{129} \qquad \qquad \text{154} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{168}
 \end{array}$$

	Material de Partida	Ar <sup>3</sup> -Br	Produto	Rendimento (%)
1			<b>168l</b>	80
2			<b>168m</b>	97
3	<b>165b</b>		<b>168n</b>	83
4			<b>168o</b>	60
	<b>165c</b>			

**Tabela 18 (cont.)** – Reação de arilação de derivados do sulfeto de benzil fenila

	Material de Partida	Br-Ar <sup>3</sup>	Produto	Rendimento (%)
5	 <b>165d</b>		<b>168i</b>	77
6			<b>168p</b>	70
7			<b>168q</b>	65
8	 <b>165e</b>		<b>168e</b>	60
9			<b>168r</b>	74
10	 <b>165f</b>		<b>168s</b>	74

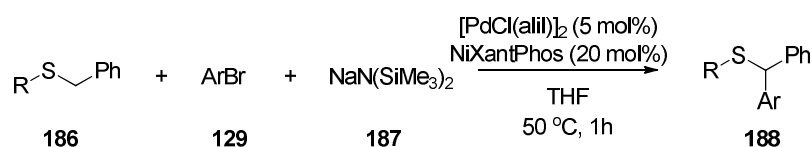
Também foram testados composto heterocíclicos, devido à sua importância para a química medicinal.<sup>203</sup> Entretanto, quando foram utilizados heterocíclicos na posição benzílica do tioéter, as reações não aconteceram devido à degradação do material de partida contendo um grupamento piridil na presença de  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ . Então, a mesma reação foi testada utilizando  $\text{LiO}-t\text{Bu}$ ,  $\text{NaO}-t\text{Bu}$  e  $\text{KO}-t\text{Bu}$  como base, à temperatura ambiente. Traços do produto foram observados nas reações utilizando  $\text{NaO}-t\text{Bu}$  e  $\text{KO}-t\text{Bu}$ . Aquecendo-se a reação a 50 °C por 1 hora resultou no produto de acoplamento com 56% de rendimento, quando  $\text{KO}-t\text{Bu}$  foi utilizado (Tabela 19, linha 1). As reações com outros 3 brometos de arila resultaram em rendimentos de moderados a bons (57-71%, linhas 2-4).

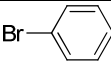
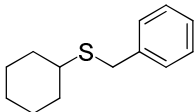
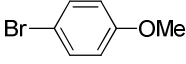
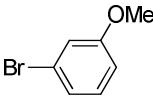
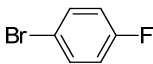
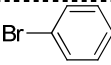
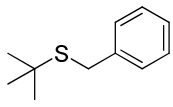
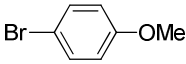
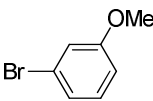
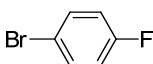
**Tabela 19** - Reação de arilação do sulfeto de benzil piridila

	Br-Ar	Produto	Rendimento (%)
1		<b>185a</b>	56
2		<b>185b</b>	70
3		<b>185c</b>	71
4		<b>185d</b>	57

Por fim, foi decidido expandir o método para a arilação de sulfetos de alquil benzila,  $\text{R-S-CH}_2\text{Ar}$  (Tabela 20). Sob as condições padrão com  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  e  $c\text{-Hex-S-CH}_2\text{Ph}$  (**186a**), foi observado somente a recuperação do material de partida. Devido ao fato de os sulfetos alquil benzílicos serem menos ácidos que os sulfetos benzil fenílicos, decidiu-se testar bases mais fortes que  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ :  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  e  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ . À temperatura ambiente em THF, foi observada a formação de traços do produto após 30 minutos em ambas as reações. Quando aquecidas a 50 °C por 1 hora resultou no produto de acoplamento com 84% de rendimento para a reação utilizando  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (linha 1). Acoplamento com outros brometos de arila resultaram em rendimentos de moderados a bons (60-68%, linhas 2-4). As mesmas condições funcionaram bem para o tioéter  $t\text{-Bu-S-CH}_2\text{Ph}$ , com rendimentos de 75 a 87% (linhas 5-8).



**Tabela 20** - Reação de arilação de sulfetos alquilbenzílicos

	Material de Partida	Ar-Br	Produto	Rendimento (%)
1			<b>188a</b>	84
2	 <b>186a</b>		<b>188b</b>	95
3			<b>188c</b>	68
4			<b>188d</b>	60
5			<b>188e</b>	87
6	 <b>186b</b>		<b>188f</b>	89
7			<b>188g</b>	75
8			<b>188h</b>	76

#### IV. CONCLUSÃO

Foram desenvolvidas duas novas metodologias para arilação de ligações C(sp<sup>3</sup>)-H de baixa acidez.

A reação de arilação catalisada por paládio de benzenos alílicos mostrou-se importante, devido ao fato de minimizar a reação de Heck com o uso de uma base forte, que desprotona reversivelmente o carbono sp<sup>3</sup> da molécula. Esta reação foi realizada com bons rendimentos (até 97%), devido à regioseletividade, controlada pela combinação ligante/paládio.

A reação de arilação de sulfetos arilbenzílicos catalisada por paládio se mostrou desafiadora devido ao que parece ser uma decomposição do produto catalisada pelo paládio. Mesmo assim, foram obtidos bons rendimentos (50-97%). A mesma metodologia foi utilizada com sucesso no acoplamento de sulfetos alquilbenzílicos na presença de uma base mais forte ( $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ ) com bons rendimentos. Ambos os processos de acoplamento desenvolvidos são inéditos na literatura

## V. MATERIAIS E MÉTODOS

As técnicas empregadas no desenvolvimento dos trabalhos experimentais foram baseadas na literatura especializada e adaptadas, quando necessário, para obtenção de melhores resultados.

As reações foram efetuadas em meio anidro e sob atmosfera inerte quando necessário.

Todas as reações foram monitoradas via cromatografia em camada delgada (CCD), através de comparação com padrões das espécies estudadas.

Os compostos foram purificados por cromatografia *flash* em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 230-400 mesh ASTM Merck ou cromatografia em camada delgada preparativa utilizando gel de sílica.

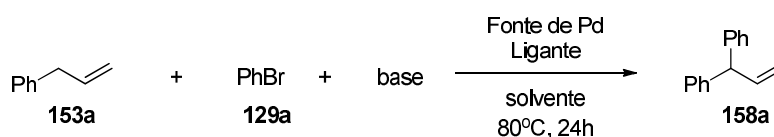
As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram efetuadas em equipamento Brüker AM-500 em 500 e 125 MHz, respectivamente, utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente contendo tetrametilsilano como referência.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr utilizando um espectrômetro Perkin-Elmer Spectrum 100 Series FTIR.

Os dados de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um espectrômetro Water LC-TOF modelo LCT-XE Premier, utilizando ionização química ou ionização de eletrospray em modo positivo ou negativo, dependendo da amostra.

Pontos de fusão foram determinados em um aparato de ponto de fusão Unimelt Thomas-Hoover.

### V.1 Determinação Das Melhores Condições Reacionais Para A Reação De Arilação De Benzenos Alílicos Em Microescala



Os experimentos foram realizados dentro de uma glovebox com atmosfera de nitrogênio, utilizando uma placa de alumínio de 96 poços com frascos de vidro de 1 mL, que foram pré-dosados manualmente com as fontes de paládio (0,5  $\mu\text{mol}$ ) e os ligantes (1  $\mu\text{mol}$  para ligantes bidentados e 2  $\mu\text{mol}$  para ligantes monodentados) em THF (1 mL). O solvente foi evaporado completamente utilizando uma centrífuga a vácuo GeneVac. A seguir, foi adicionada uma solução de base (30  $\mu\text{mol}$ ) em THF (1 mL). O solvente foi novamente removido utilizando a GeneVac e uma barra magnética foi adicionada em cada frasco de reação. A seguir, foi adicionada uma solução de bromobenzeno (30  $\mu\text{mol}$ ) e alilbenzeno (10  $\mu\text{mol}$ ) em CPME (100  $\mu\text{L}$ ). A placa foi selada e as reações foram agitadas por 24 h a 110  $^{\circ}\text{C}$ .

Após, a placa foi aberta ao ar e uma solução de di-*tert*-butilbenzeno (1  $\mu\text{mol}$ ) em 500  $\mu\text{L}$  de acetonitrila foi adicionada a cada frasco (utilizado como padrão interno para o cálculo de rendimento via CLAE). As reações foram agitadas por 10 minutos adicionais para garantir uma boa homogeneização. Em uma outra placa de 96 poços para Cromatógrafo em fase Líquida, foram adicionados 700  $\mu\text{L}$  de acetonitrila, seguidos de 40  $\mu\text{L}$  das misturas reacionais diluídas e esta então foi selada e levada ao CLAE com injetor automático para análise.

Foram testadas 3 bases ( $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  e  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ ), 6 fontes de paládio diferentes ( $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $[\text{PdCl}(\text{alil})]_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{cod})$  e  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ) e 29 ligantes mono e bidentados, listados na Tabela 21.

**Tabela 21** - ligantes utilizados para a PACD de alilbenzenos

	Ligante
1	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-di- <i>i</i> -propoxi-1,1'-bifenil (RuPhos)
2	5-(di- <i>t</i> -Butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol (BippyPhos)
3	2-Diciclohexilfosfino-2'-6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (SPhos)
4	2-(Diciclohexilfosfino)bifenil (Cy-JohnPhos)
5	2-(Di- <i>t</i> -butilfosfino)-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil (RockPhos)
6	2-(Diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenil (MePhos)
7	1-[2-[ <i>Bis</i> ( <i>t</i> -butil)fosfino]fenil]-3,5-difenil-1H-pirazol (TrippyPhos)
8	Diciclohexil-[3,6-dimetoxi-2-(2,5,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (BrettPhos)
9	9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno) (XantPhos)
10	4,6- <i>Bis</i> (difenilfosfino)fenoxazina (NiXantPhos)
11	Tri- <i>t</i> -butil-fosfonio tetrafluoroborato
12	Triciclohexilfosfonio tetrafluoroborato
13	<i>N</i> -Fenil-2-(di- <i>t</i> -butilfosfino)pirrol (CataCXium PtB)
14	1-(2,4,6-Trimetilfenil)-2-(diciclohexilfosfino)imidazol (cataCXium PICy)
15	<i>N</i> -Fenil-2-(di- <i>t</i> -butilfosfino)pirrol (cataCXium POMetB)
16	<i>N</i> -Fenil-2-(diciclohexilfosfino)pirrol (CataXCium PCy)
17	Di(1-adamantil)- <i>n</i> -butilfosfina (CatCXium A)
18	Di(1-adamantil)2-morfolinofenilfosfina (MorDalPhos)
19	2-(Di- <i>t</i> -butilfosfino)2'-metilbifenil ( <i>t</i> Bu-MePhos)
20	1,1'- <i>Bis</i> (difenilfosfino)ferroceno (DPPF)
21	1,1'- <i>Bis</i> (di- <i>t</i> -butilfosfino)ferroceno (DTBPF)
22	1,1'- <i>Bis</i> (diisopropilfosfino)ferroceno (DIPPF)

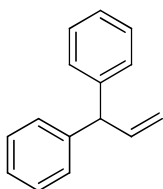
**Tabela 21 (cont.)** - Ligantes utilizados para a PACD de alilbenzenos

Ligante	
23	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil (XPhos)
24	1,2,3,4,5-Pentafenil-1'-(di- <i>t</i> -butilfosfino)ferroceno (QPhos)
25	Tri- <i>o</i> -tolilfosfina
26	Trifenilfosfina
27	( <i>S</i> )-(+)-2,2'- <i>Bis</i> (difenilfosfino)-1,1'-binaftil (( <i>S</i> )-BINAP)
28	2-Diciclohexilfosfino-2'-( <i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil (DavePhos)
29	2-(Di- <i>t</i> -butilfosfino)bifenil (JohnPhos)

## V.2 Procedimento Geral Para Arilação De Benzenos Alílicos



Em um frasco seco de 10 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera inerte, foi adicionado  $\text{LiN(SiMe}_3)_2$  (**154**) (4 eq). Uma solução de  $\text{Pd(OAc)}_2$  (5 mol%) e  $\text{PCy}_3$  (20 mol%) em 1 mL de CPME foi adicionada ao meio reacional. Após 5 minutos de agitação a temperatura ambiente, o alilbenzeno (**153**) (4 eq) foi adicionado seguido da adição do brometo de arila correspondente (**129**) (1 eq). A reação foi agitada por 24-36 h a 80 °C, resfriada e foram adicionadas 3 gotas de água. A seguir, a solução foi diluída com 1 mL de acetato de etila e filtrada em uma camada de sílica e o solvente foi evaporado em um evaporador rotatório.



**158a: Prop-2-eno-1,1-diildibenzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4

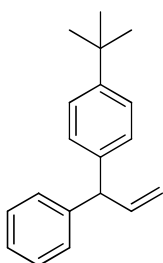
equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80mmol, 4 equiv.) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (99% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158a** como um óleo incolor (35,4 mg, 91%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,26 (m, 10H); 6,36 (ddd,  $J = 17,2; 10,1; 7,2$  Hz, 1H); 5,29-5,26 (m, 1H); 5,07-5,02 (m, 1H); 4,78 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,2; 141,0; 128,5; 128,1; 116,3; 56,3.

IV: 3083, 3027, 2963, 2904, 2868, 1637, 1600, 1511, 1493, 918  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS:  $m/z$  194,1096  $[(M)^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}$ : 194,1104].



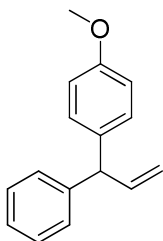
**158b: 1-(*Tert*-butil)-4-(1-fenilalil)benzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133.9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 1-bromo-4-*tert*-butilbenzeno (**129b**) (34,7  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (99% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158b** como um óleo incolor (44.1 mg, 88%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 – 7,30 (m, 4H); 7,28 – 7,21 (m, 3H); 7,17 (dd,  $J = 9,5, 7,8$  Hz, 2H); 6,41 – 6,27 (m, 1H); 5,32 – 5,19 (m, 1H); 5,04 (dt,  $J = 17,1, 1,5$  Hz, 1H); 4,74 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 1,34 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,3; 143,7; 141,1; 140,4; 128,8; 128,6; 128,3; 126,5; 125,5; 116,3; 54,8; 34,6; 31,6.

IV: 3083, 3027, 2963, 2904, 2868, 1637, 1600, 1511, 1493, 918  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS:  $m/z$  235.1455  $[(M)^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}$ : 235.1487].

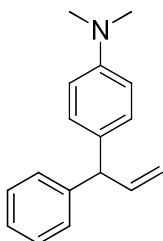


**158c: 1-Metoxi-4-(1-fenilalil)benzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 4-bromo-anisol (**129c**) (25,0  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (99% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158c** como um óleo incolor (43,5 mg, 97%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 7,22-7,16 (m, 3H); 7,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,84 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 6,28 (ddd,  $J = 17,1$ ; 10,1; 7,2 Hz, 1H); 5,19 (dd,  $J = 10,1$ ; 1,2 Hz, 1H); 4,97 (dd,  $J = 17,1$ ; 1,4 Hz, 1H); 4,68 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 3,78 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,3; 143,7; 141,1; 135,6; 129,7; 128,7; 128,5; 126,4; 116,2; 113,9; 55,4; 54,3.

IV: 3080, 3025, 2926, 2800, 1635, 1613, 1519, 1449, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ;



**158d: N,N-Dimetil-4-(1-fenilalil)anilina.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (200,8 mg, 1,2 mmol, 6 equiv.) e 4-bromo-N,N-dimetilamina (**129d**) (40,0 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2M). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (86% de

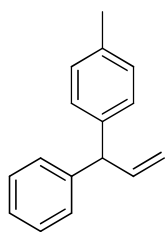
rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 5:95) obtendo-se o produto **158d** como um óleo incolor (38,5 mg, 81%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (m, 2H); 7,23 – 7,13 (m, 3H); 7,04 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 6,69 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H); 6,33 – 6,22 (m, 1H); 5,17 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H); 4,97 (d,  $J$  = 17,0 Hz, 1H); 4,64 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H); 2,92 (s, 6H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,2, 144,0, 141,2, 131,3, 129,1, 128,5, 128,2, 126,0, 115,6, 112,7, 54,1, 40,7.

IV: 3080, 3025, 2926, 2800, 1635, 1613, 1519, 1449, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS:  $m/z$  238,1596  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}^+$ : 238,1596].



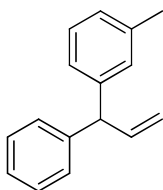
**158e: 1-Metil-4-(1-fenilalil)benzeno.** A reação foi realizada

utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 4-bromotolueno (**129e**) (24,7  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (90% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158e** como um óleo incolor (35,8 mg, 86%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H); 7,21-7,16 (m, 3H); 7,11 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H); 7,07 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H); 6,29 (ddd,  $J$  = 17,1; 10,1; 7,2 Hz, 1H); 5,20 (dt,  $J$  = 10,1; 1,2 Hz, 1H); 4,98 (dt,  $J$  = 17,1; 1,3 Hz, 1H); 4,69 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H); 2,31 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,7; 141,0; 140,5; 136,0; 129,2; 128,7; 128,6; 128,5; 126,4; 116,3; 54,8; 21,1.

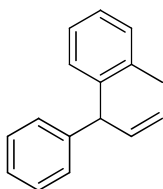




**158f: 1-Metil-3-(1-fenilalil)benzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 3-bromotolueno (**129f**) (24,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2M). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (99% <sup>de</sup> rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158f** como um óleo incolor (35,4 mg, 85%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H); 7,22-7,16 (m, 4H); 7,04-6,97 (m, 3H); 6,30 (ddd,  $J$  = 16,9; 10,1; 7,3 Hz, 1H); 5,21 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H); 4,99 (d,  $J$  = 17,0, 1H); 4,69 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H); 2,31 (s, 3H).

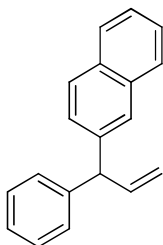
RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,6; 143,4; 140,9; 138,1; 129,5; 128,7; 128,5; 128,4; 127,3; 126,4; 125,8; 116,3; 55,1; 21,6.



**158g: 1-Metil-2-(1-fenilalil)benzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (159  $\mu\text{L}$ , 1,2 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (300,0 mg, 1,8 mmol, 6 equiv.) e 2-bromotolueno (**129g**) (37,0  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,3 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (85% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158g** como um óleo incolor (34,6 mg, 83%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H); 7,19 (tt,  $J$  = 7,3 Hz; 1,3 Hz, 1H); 7,18=7,11 (m, 6H); 6,28 (ddd,  $J$  = 17,2; 10,1; 6,5 Hz, 1H); 5,22 (dt,  $J$  = 10,1; 1,5 Hz, 1H); 4,91 (,  $J$  = 6,4 Hz, 1H); 4,85 (dt,  $J$  = 17,1; 1,6 Hz, 1H); 2,25 (s, 3H).

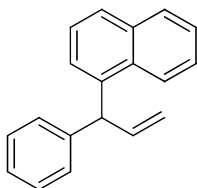
RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,6; 141,4; 140,6; 136,5; 130,6; 129,0; 128,6; 128,4; 126,6; 126,4; 126,1; 116,5; 51,3; 19,8.



**158h: 2-(1-Fenilalil)naftaleno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 2-bromonaftaleno (**129h**) (41,4 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (94% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158h** como um óleo incolor (42,0 mg, 86%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81-7,71 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,47-7,39 (m, 2H); 7,32-7,26 (m, 3H); 7,25-7,19 (m, 3H); 6,39 (ddd,  $J = 17,1; 10,1; 7,2$  Hz, 1H); 5,27 (dt,  $J = 10,1; 1,3$  Hz, 1H); 5,04 (dt,  $J = 17,1; 1,5$  Hz, 1H); 4,90 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H).

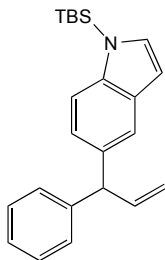
RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,3; 140,9; 140,6; 133,7; 132,4; 128,9; 128,6; 128,1; 127,9; 127,7; 127,5; 127,0; 126,6; 126,1; 125,7; 116,8; 55,2.



**158i: 1-(1-Fenilalil)naftaleno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 1-bromonaftaleno (**129i**) (41,5 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (78% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158i** como um óleo incolor (36,2 mg, 74%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,76 (d,  $J = 8,3$ , 1H); 7,40-7,46 (m, 3H); 7,34 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,18-7,29 (m, 5H); 6,43 (ddd,  $J = 6,4$ ; 10,1; 17,1 Hz, 1H); 5,50 (d,  $J = 6,4$ , 1H); 5,28 (ddd,  $J = 1,5$ ; 1,5; 10,1 Hz, 1H); 4,91 (ddd,  $J = 1,5$ ; 1,5; 17,1 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,8; 140,7; 139,0; 134,1; 131,8; 128,9; 128,8; 128,4; 127,4; 126,4; 126,3; 126,0; 125,5; 125,4; 124,2; 116,9; 50,8.



**158j: 1-(*Tert*-butildimetilsilil)-6-(1-fenilalil)-1H-indol.** A reação

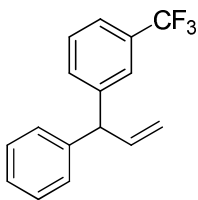
foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (200,8 mg, 1,2 mmol, 6 equiv.) e 5-bromo-1-(*tert*-butildimetilsilil)-1H-indol (**129i**) (62,1 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 5:95) obtendo-se o produto **158j** como um óleo incolor (59,7mg, 86%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 – 7,39 (m, 2H); 7,35 – 7,23 (m, 4H); 7,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,17 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 7,00 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,57 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 6,40 (ddd,  $J = 17,1$ , 10,1, 7,3 Hz, 1H); 5,23 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H); 5,03 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H); 4,84 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 0,93 (s, 9H); 0,60 (s, 6H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,3, 145,6, 143,8, 138,8, 135,5, 135,3, 132,8, 132,4, 130,2, 126,6, 124,2, 119,8, 117,8, 108,9, 59,1, 30,4, 23,6, 0,06.

IV: 3080, 2954, 2929, 2884, 2858, 1636, 1600, 1520, 1470, 1446, 1290, 1257, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS:  $m/z$  348,2149  $[(M+H)^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NSi}^+$ : 348,2148].

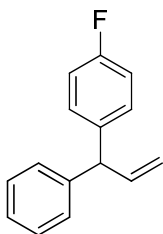


**158k: 1-(1-Fenilalil)-3-(trifluorometil)benzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (200,8 mg, 1,2 mmol, 6 equiv.) e 3-bromobenzotrifluoreto (**129k**) (28  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158k** como um óleo incolor (34,6 mg, 66%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (m, 2H); 7,40 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,36 – 7,29 (m, 3H); 7,26 – 7,21 (m, 1H); 7,17 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 6,37 – 6,16 (m, 1H); 5,27 (dd,  $J = 10,2, 0,9$  Hz, 1H); 5,00 (dd,  $J = 17,1, 0,9$  Hz, 1H); 4,75 (dd,  $J = 26,0, 7,3$  Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,2 (d,  $J = 250$  Hz); 139,7; 132,0; 130,8 (d,  $J = 31$  Hz); 128,8; 128,6; 128,5; 128,3; 126,7; 125,2 (q,  $J = 3,8, 7,5$  Hz); 123,3 (q,  $J = 3,8, 7,5$  Hz); 123,0, 117,1, 54,6.

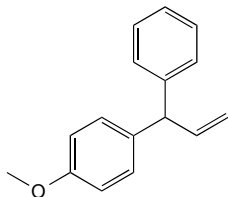
HRMS  $m/z$  262,0956  $[(\text{M})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}$ : 262,0969].



**158l: 1-Fluoro-4-(1-fenilalil)benzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com alilbenzeno (**153a**) (106  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 1-bromo-4-fluorbenzeno (**129r**) (22  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158l** como um óleo incolor (22,1 mg, 52%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53-6,97 (m, 9H); 6,29 (m, 1H); 5,25 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H); 4,99 (d,  $J = 17,2$ , 1H); 4,73 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,0; 140,4; 130,0; 129,9; 128,6; 128,5; 128,4; 126,5; 116,5; 115,5; 115,2; 115,1; 54,1.



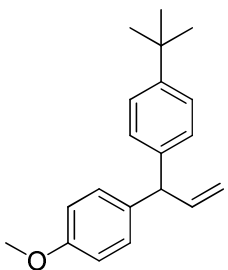
**158c: 1-Metoxi-4-(1-fenilalil)benzeno.**

A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 4-alilanisol (**153b**) (122,3  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (99% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158c** como um óleo incolor (39,5 mg, 88%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 7,22-7,16 (m, 3H); 7,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,84 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 6,28 (ddd,  $J = 17,1$ ; 10,1; 7,2 Hz, 1H); 5,19 (dd,  $J = 10,1$ ; 1,2 Hz, 1H); 4,97 (dd,  $J = 17,1$ ; 1,4 Hz, 1H); 4,68 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 3,78 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,3; 143,7; 141,1; 135,6; 129,7; 128,7; 128,5; 126,4; 116,2; 113,9; 55,4; 54,3.

IV: 3080, 3025, 2926, 2800, 1635, 1613, 1519, 1449, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ;



**158m: 1-(*Tert*-butil)-4-(1-(4-metoxifenil)alil)benzeno.**

A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 4-alilanisol (**153b**) (122,3  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 1-bromo-4-*tert*-butilbenzeno (**129b**) (34,7  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (86% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão

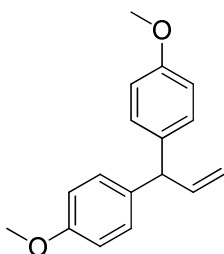
interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158m** como um óleo incolor (45,4 mg, 81%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 – 7,29 (m, 2H); 7,14 – 7,09 (m, 4H); 6,87 – 6,82 (m, 2H); 6,29 (ddd,  $J = 17,2, 10,1, 7,3$  Hz, 1H); 5,19 (dt,  $J = 10,1, 1,4$  Hz, 1H); 4,99 (dt,  $J = 17,0, 1,5$  Hz, 1H); 4,66 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 1,31 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,3; 149,3; 141,4; 140,8; 135,9; 129,7; 128,3; 125,5; 116,0; 114,0; 55,5; 54,0; 34,6; 31,6.

IV 3080, 3024, 2962, 2858, 1637, 1510, 1464, 1247, 1176  $\text{cm}^{-1}$

HRMS  $m/z$  281,1919  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}^+$ : 281,1905].

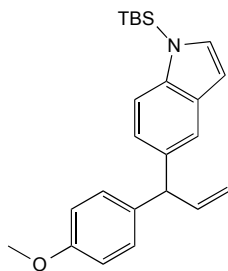


**158n: 4,4'-(Prop-2-eno-1,1-diil)bis(metoxibenzeno).** A

reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 4-alilanol (**153b**) (122,3  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 4-bromo-anisol (**129c**) (25  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto (76% de rendimento em RMN de  $^1\text{H}$  com  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  como padrão interno). O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158n** como um óleo incolor (36,6 mg, 72%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,13-6,99 (m, 4H); 6,85-6,71 (m, 4H); 6,24 (ddd,  $J = 17,1; 10,1; 7,0$  Hz, 1H); 5,13 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H); 4,97 (d,  $J = 17,1$ ; Hz, 1H); 4,58 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,21 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,8; 141,9; 136,1; 129,9; 115,7; 114,2; 54,8; 53,8.



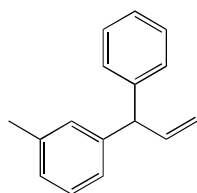
**158o: 1-(*Tert*-butildimetilsilil)-5-(1-(4-metoxifenil)alil)-1*H*-**

**indol.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 4-alilanisol (**153b**) (122,3  $\mu$ L, 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (200,8 mg, 1,2 mmol, 6 equiv.) e 5-bromo-1-(*tert*-butildimetilsilil)-1*H*-indol (**129i**) (62,1 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 5:95) obtendo-se o produto **158o** como um óleo incolor (49,8 mg, 66%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 – 7,43 (m, 2H); 7,21 – 7,16 (m, 3H); 7,01 (dd,  $J$  = 8,6, 1,7 Hz, 1H); 6,89 – 6,85 (m, 2H); 6,58 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H); 6,39 (ddd,  $J$  = 17,2, 10,1, 7,3 Hz, 1H); 5,22 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H); 5,04 (dt,  $J$  = 17,1, 1,5 Hz, 1H); 4,81 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 0,96 (s, 9H); 0,61 (s, 6H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,0; 141,9; 139,8; 136,4; 135,1; 131,5; 131,2; 129,7; 122,6; 120,1; 115,5; 113,7; 113,7; 104,8; 55,3; 54,2; 26,3; 19,5; -3,9.

HRMS  $m/z$  378,2253  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}$ : 378,2253].

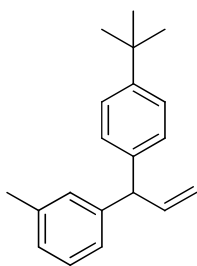


**158f: 1-Metil-3-(1-fenilalil)benzeno.**

A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 1-alil-3-metilbenzeno (**153c**) (121,1  $\mu$ L, 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (200,8 mg, 1,2 mmol, 6 equiv.) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu$ L, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158f** como um óleo incolor (33,3 mg, 80%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H); 7,22-7,16 (m, 4H); 7,04-6,97 (m, 3H); 6,30 (ddd,  $J$  = 16,9; 10,1; 7,3 Hz, 1H); 5,21 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H); 4,99 (d,  $J$  = 17,0, 1H); 4,69 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H); 2,31 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,6; 143,4; 140,9; 138,1; 129,5; 128,7; 128,5; 128,4; 127,3; 126,4; 125,8; 116,3; 55,1; 21,6.



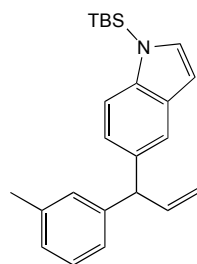
**158p: 1-(1-(4-(*Tert*-butil)fenil)alil)-3-metilbenzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 1-alil-3-metilbenzeno (**153c**) (121,1  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 1-bromo-4-*tert*-butilbenzeno (**129b**) (34,7  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158p** como um óleo incolor (48,1 mg, 91%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 – 7,33 (m, 2H); 7,26 – 7,22 (m, 1H); 7,21 – 7,15 (m, 2H); 7,12 – 7,02 (m, 3H); 6,35 (ddd,  $J$  = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H); 5,25 (dt,  $J$  = 10,1, 1,3 Hz, 1H); 5,06 (dt,  $J$  = 17,0, 1,4 Hz, 1H); 4,71 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H); 2,37 (s, 3H); 1,37 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,2; 143,6; 141,1; 140,5; 138,1; 129,5; 128,5; 128,3; 127,3; 125,8; 125,5; 116,1; 54,8; 34,6; 31,6; 21,7.

IV 3080, 3024, 2962, 2904, 2866, 1637, 1605, 1515, 1487, 918  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  264,1876  $[(\text{M})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}$ : 264,1878].



**158q: 1-(*Tert*-butildimetilsilil)-6-(1-(*m*-tolil)alil)-1H-indol.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 1-alil-3-metilbenzeno



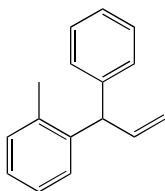
(**153c**) (121,1  $\mu$ L, 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 5-bromo-1-(*tert*-butildimetilsilil)-1*H*-indol (**129i**) (62,1 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 5:95) obtendo-se o produto **158q** como um óleo incolor (59,3 mg, 82%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,45 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 7,24 – 7,19 (m, 1H); 7,18 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H); 7,13 – 6,98 (m, 4H); 6,61 – 6,57 (m, 1H); 6,42 (ddd,  $J = 17,3, 10,1, 7,4$  Hz, 1H); 5,26 – 5,20 (m, 1H); 5,05 (dt,  $J = 17,0, 1,6$  Hz, 1H); 4,82 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 2,34 (s, 3H); 0,96 (s, 9H); 0,60 (s, 6H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,9; 145,4; 143,5; 141,6; 138,7; 135,2; 135,0; 133,2; 131,9; 130,7; 129,5; 126,3; 123,9; 119,4; 117,5; 108,6; 58,8; 30,1; 25,3; 23,3; -0,2.

IR 3080, 3018, 2954, 2928, 2857, 1636, 1605, 1516, 1467, 1362, 1290, 1257, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  362,2312  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NSi}^+$ : 362,2307].

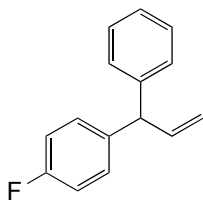


**158g: 1-Metil-2-(1-fenilalil)benzeno:**

A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 1-alil-2-metilbenzeno (**153e**) (118,2  $\mu$ L, 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (200,8 mg, 1,2 mmol, 6 equiv.) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu$ L, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158g** como um óleo incolor (25,0 mg, 60%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 7,19 (tt,  $J = 7,3$  Hz; 1,3 Hz, 1H); 7,18=7,11 (m, 6H); 6,28 (ddd,  $J = 17,2; 10,1; 6,5$  Hz, 1H); 5,22 (dt,  $J = 10,1; 1,5$  Hz, 1H); 4,91 (,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 4,85 (dt,  $J = 17,1; 1,6$  Hz, 1H); 2,25 (s, 3H).

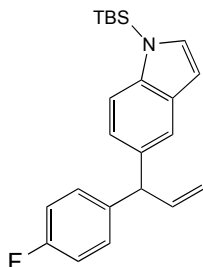
RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,6; 141,4; 140,6; 136,5; 130,6; 129,0; 128,6; 128,4; 126,6; 126,4; 126,1; 116,5; 51,3; 19,8.



**158l: 1-Fluoro-4-(1-phenilalil)benzeno.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 1-alil-4-fluorbenzeno (**153d**) (108  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 3:97) obtendo-se o produto **158l** como um óleo incolor (27,2 mg, 64%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53-6,97 (m, 9H); 6,29 (m, 1H); 5,25 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H); 4,99 (d,  $J$  = 17,2, 1H); 4,73 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,0; 140,4; 130,0; 129,9; 128,6; 128,5; 128,4; 126,5; 116,5; 115,5; 115,2; 115,1; 54,1.



**158r: 1-(*Tert*-butildimetilsilil)-6-(1-(4-fluorofenil)alil)-1H-indol.** A reação foi realizada utilizando o procedimento geral com 1-alil-4-fluorbenzeno (**153d**) (108  $\mu\text{L}$ , 0,80 mmol, 4 equiv.),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (133,9 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) e 5-bromo-1-(*tert*-butildimetilsilil)-1H-indol (**129i**) (62,1 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) em 1 mL de CPME (0,2 mol/L). A mistura reacional foi filtrada em sílica para se obter o produto. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluído com acetato de etila:hexano 5:95) obtendo-se o produto **158r** como um óleo incolor (48,3 mg, 66%).

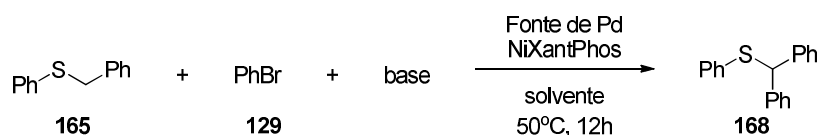
RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,19 – 7,14 (m, 3H); 6,98 – 6,91 (m, 3H); 6,54 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 6,37 – 6,28 (m, 1H); 5,19 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H); 5,00 – 4,95 (m, 1H); 4,79 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 0,91 (s, 9H); 0,57 (s, 6H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,3 (d,  $J = 250$  Hz); 141,3; 139,8 (d,  $J = 3,8$  Hz); 139,7; 134,4; 131,4; 131,3; 130,1; 130,0; 122,3; 120,0; 115,8; 115,0 (d,  $J = 21$  Hz); 113,7; 104,6; 54,1; 26,2; 19,4; -4,0.

HRMS  $m/z$  366,2062  $[(M)^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NSiF}^+$ : 366,2053].

### V.3 Determinação Das Melhores Condições Reacionais Para A Reação De Arilação De Tioéteres Em Microescala

#### V.3.1 Avaliação do efeito das bases, solventes e dos sais de paládio



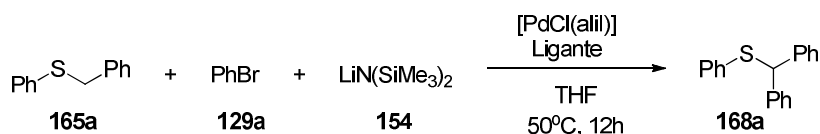
Os experimentos foram realizados dentro de uma glovebox com atmosfera de nitrogênio, utilizando uma placa de alumínio de 96 poços com frascos de vidro de 1 mL, que foram pré-dosados manualmente com as fontes de paládio (1,0  $\mu\text{mol}$ ) e NiXantPhos (**136**) (2,0  $\mu\text{mol}$ ) em THF. O solvente foi evaporado completamente utilizando uma centrífuga a vácuo GeneVac. A seguir, foi adicionada uma solução de base (20  $\mu\text{mol}$ ) em THF (1 mL). O solvente foi novamente removido utilizando a GeneVac e uma barra magnética foi adicionada em cada frasco de reação. A seguir, foi adicionada uma solução de bromobenzeno (20  $\mu\text{mol}$ ) e sulfeto de benzil fenila (10  $\mu\text{mol}$ ) no respectivo solvente (100  $\mu\text{L}$ ). A placa foi selada e as reações foram agitadas por 12 h a 50  $^\circ\text{C}$ .

Após a reação ser completada, a placa foi aberta ao ar e uma solução de di-*tert*-butilbenzeno (1  $\mu\text{mol}$  em 500  $\mu\text{L}$  de acetonitrila) foi adicionada a cada frasco (utilizado como padrão interno para o cálculo de rendimento no CLAE). As reações foram agitadas por 10 minutos adicionais para garantir uma boa homogeneização. Em uma outra placa de 96 poços para Cromatógrafo a Líquido foram adicionados 700  $\mu\text{L}$  de acetonitrila, seguidos de 40  $\mu\text{L}$  das

misturas reacionais diluídas e esta então foi selada e levada ao CLAE com injetor automático para análise.

Foram testadas 8 diferentes fontes de paládio ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{cod})$ ,  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{tfa})_2$  e  $\text{PdCl}_2$ ), 3 bases ( $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  e  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ) e 4 solventes (CPME, Tolueno, THF e DME).

### V.3.2 Avaliação do efeito dos ligantes



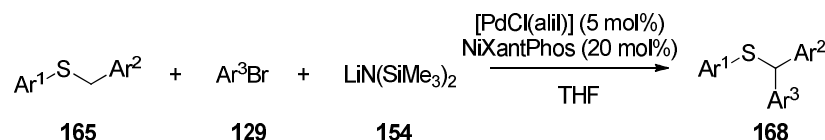
Os experimentos foram realizados dentro de uma glovebox com atmosfera de nitrogênio, utilizando uma placa de alumínio de 24 poços com frascos de vidro de 1 mL contendo os diferentes ligantes listados na Tabela 22. A seguir, foram dosados manualmente com  $[\text{PdCl}(\text{alil})]_2$  (0,5  $\mu\text{mol}$ ) em THF (1 mL) e o solvente foi evaporado completamente utilizando uma centrífuga a vácuo GeneVac. A seguir, foi adicionada uma solução de  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (20  $\mu\text{mol}$ ) em THF (1 mL). O solvente foi removido utilizando a GeneVac e uma barra magnética foi adicionada em cada frasco de reação. A seguir, foi adicionada uma solução de bromobenzeno (20  $\mu\text{mol}$ ) e sulfeto de benzil fenila (10  $\mu\text{mol}$ ) em THF (100  $\mu\text{L}$ ). A placa foi selada e as reações foram agitadas por 12 h a 50  $^\circ\text{C}$ .

Após a reação ser completada, a placa foi aberta ao ar e uma solução de di-*tert*-butilbenzeno (1  $\mu\text{mol}$  em 500  $\mu\text{L}$  de acetonitrila) foi adicionada a cada frasco (utilizado como padrão interno para o cálculo de rendimento no CLAE). As reações foram agitadas por 10 minutos adicionais para garantir uma boa homogeneização. Em uma outra placa de 96 poços para Cromatógrafo a Líquido, foram adicionados 700  $\mu\text{L}$  de acetonitrila, seguidos de 40  $\mu\text{L}$  das misturas reacionais diluídas e esta então foi selada e levada ao CLAE com injetor automático para análise.

**Tabela 22** - ligantes testados para a PACD de tioéteres

Ligante	
1	4,6- <i>Bis</i> (difenilfosfino)fenoxazina (NiXantPhos)
2	1,1'- <i>Bis</i> (difenilfosfino)ferroceno (DPPF)
3	1,1'- <i>Bis</i> (di- <i>t</i> -butilfosfino)ferroceno (DTBPF)
4	1-[2-[ <i>Bis</i> ( <i>t</i> -butil)fosfino]fenil]-3,5-difenil-1H-pirazol (TrippyPhos)
5	Tri- <i>o</i> -tolilfosfina
6	( <i>S</i> )-(+)-2,2'- <i>Bis</i> (difenilfosfino)-1,1'-binaftil (( <i>S</i> )-BINAP)
7	Di- <i>t</i> -butilneopentilfosfina
8	Trifenilfosfina
9	( <i>R</i> )-1-[( <i>S</i> )-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi- <i>tert</i> -butilfosfina
10	Di(1-adamantil)-2-dimetilaminofenilfosfina (Me-DalPhos)
11	<i>N,N</i> -Dimetil 4-(Di( <i>tert</i> -butyl)fosfino)anilina ( <i>A</i> <sup>ta</sup> -Phos)
12	9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos)
13	2-Diciclohexilfosfino-2'-6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (SPhos)
14	5-(Di- <i>t</i> -butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol (BippyPhos)
15	Diciclohexil-[3,6-dimetoxi-2-(2,5,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (BrettPhos)
16	1-(2,4,6-Trimetilfenil)-2-(diciclohexilfosfino)imidazol (cataCXium PICy)
17	Di(1-adamantil)- <i>n</i> -butilfosfina (CatCXium A)
18	<i>N</i> -Fenil-2-(di- <i>t</i> -butilfosfino)pirrol (CataCXium PtB)
19	1,1'- <i>Bis</i> (diisopropilfosfino)ferroceno (DIPPF)
20	<i>N</i> -Fenil-2-(diciclohexilfosfino)pirrol (CataXCium PCy)
21	2-(Di- <i>t</i> -butilfosfino)-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil (RockPhos)
22	1,2,3,4,5-Pentafenil-1'-(di- <i>t</i> -butilfosfino)ferroceno (QPhos)
23	1-(Diciclohexilfosfino)-2-( <i>o</i> -tolil)indol
24	Di- <i>tert</i> -butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (Me <sub>4</sub> tBuXPhos)

#### V.4 Procedimentos Gerais Para Arilação De Tioéteres

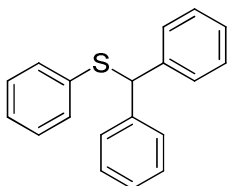


**A:** Em um frasco seco de 10 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera inerte foi adicionado LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**154**) (2 eq) e o respectivo tioéter (**165**) (1 eq). Uma solução de [PdCl(alil)]<sub>2</sub> (5 mol%) e NiXantPhos (**168**) (20 mol%) em 1 mL de THF foi adicionada. Após agitação por 5 minutos a temperatura ambiente, foi adicionado o brometo de arila respectivo (**129**) (2 eq) ao meio reacional. A reação foi agitada por 30 minutos a 25 °C. Após a reação ser completada, foram adicionadas 3 gotas de água e 1 mL de diclorometano. A seguir, a solução foi filtrada em uma camada de sílica e o solvente foi evaporado em um rotaevaporador.

**B:** Em um frasco seco de 10 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera inerte foi adicionado o respectivo tioéter (**165**) (1 eq). Uma solução de [PdCl(alil)]<sub>2</sub> (5 mol%) e NiXantPhos (**168**) (20 mol%) em 0,5 mL de THF foi adicionada. Após agitação por 5 minutos a temperatura ambiente, foi adicionado o brometo de arila (**129**) respectivo (2 eq) ao meio reacional seguido da adição lenta da solução de LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**154**) (2 eq) em 0,5 mL de THF por 40 minutos e a reação foi agitada por mais 15 minutos a 25 °C. Após a reação ser completada, foram adicionadas 3 gotas de água e 1 mL de diclorometano. A seguir, a solução foi filtrada em uma camada de sílica e o solvente foi evaporado em um rotaevaporador.

**C:** Em um frasco seco de 10 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera inerte foi adicionado KO-tBu (**125**) (2 eq) e o respectivo tioéter (**165**) (1 eq). Uma solução de [PdCl(alil)]<sub>2</sub> (5 mol%) e NiXantPhos (**168**) (20 mol%) em 1 mL de THF foi adicionada. Após agitação por 5 minutos a 25 °C, foi adicionado o brometo de arila (**129**) respectivo (2 eq) ao meio reacional. A reação foi agitada por 30 minutos a 50 °C. Após a reação ser completada, a mesma foi resfriada e foram adicionadas 3 gotas de água e 1 mL de diclorometano. A seguir, a solução foi filtrada em uma camada de sílica e o solvente foi evaporado em um rotaevaporador.

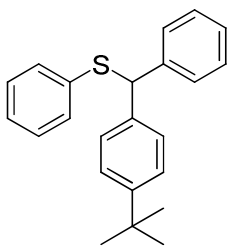
**D:** Em um frasco seco de 10 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera inerte foi adicionado  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (2 eq) e o respectivo tioéter (**165**) (1 eq). Uma solução de  $[\text{PdCl}(\text{alil})]_2$  (5 mol%) e  $\text{NiXantPhos}$  (**168**) (20 mol%) em 1 mL de THF foi adicionada. Após agitação por 5 minutos a temperatura ambiente, foi adicionado o brometo de arila respectivo (**129**) (2 eq) ao meio reacional. A reação foi agitada por 1 hora a 50 °C. Após a reação ser completada, a mesma foi resfriada e foram adicionadas 3 gotas de água e 1 mL de diclorometano. A seguir, a solução foi filtrada em uma camada de sílica e o solvente foi evaporado em um rotaevaporador.



**168a: benzhidril(fenil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168a** como um sólido incolor (23,4 mg, 85%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 4H); 7,28 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 4H); 7,10-7,23 (m, 7H); 5,53 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141,0; 136,1; 130,5; 128,7; 128,5; 128,4; 127,2; 126,5; 57,4.



**168b: ((4-(*tert*-butyl)fenil)(fenil)metil)(fenil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental B com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-*tert*-butil bromobenzeno (**129b**) (34,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por

cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168b** como um sólido incolor (27,8 mg, 84%).

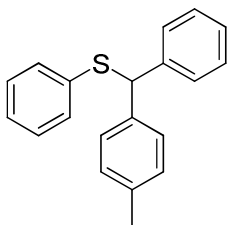
Ponto de fusão: 65-68 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,39 – 7,08 (m, 12H); 5,51 (s, 1H); 1,26 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,0; 141,2; 137,8; 136,3; 130,3; 128,6; 128,4; 128,3; 127,9; 127,1; 126,4; 125,4; 57,0; 34,4; 31,2.

IV 3058, 2962, 1583, 1480, 1363, 1268, 1025, 811, 737, 700, 611  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  331,1524  $[(\text{M}-\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{S}$ : 331,1520].



**168c: fenil(fenil(*p*-toluil)metil)sulfano.** A reação foi

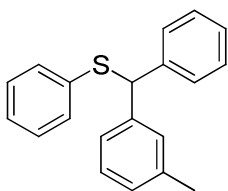
desenvolvida seguindo o procedimento experimental B com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-bromotolueno (**129e**) (24  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168c** como um óleo incolor (23,8 mg, 82%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 – 7,39 (m, 2H); 7,33 – 7,26 (m, 4H); 7,26 – 7,20 (m, 3H); 7,20 – 7,15 (m, 2H); 7,15 – 7,05 (m, 3H); 5,53 (s, 1H); 2,31 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141,2; 137,9; 136,8; 136,3; 130,3; 129,2; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 127,1; 126,4; 57,0; 21,0.

IV 3055, 3020, 2929, 2875, 1608, 1588, 1510, 1423, 1442, 1089, 1022, 735, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  289,1049  $[(\text{M}-\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{S}$ : 289,1051].



**168d: fenil(fenil(*m*-toluil)metil)sulfano.** A reação foi

desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com sulfeto de benzil



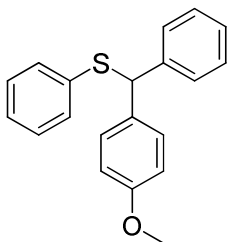
fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromotolueno (**129f**) (24,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168d** como um óleo incolor (24,0 mg, 83%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 – 7,36 (m, 2H); 7,31 – 7,25 (m, 2H); 7,25 – 7,08 (m, 9H); 7,03 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 5,48 (s, 1H); 2,27 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141,1; 140,8; 138,1; 136,2; 130,3; 128,9; 128,6; 128,4; 128,4; 128,3; 128,0; 127,1; 126,4; 125,3; 57,3; 21,4.

IV: 3058, 3025, 2919, 2850, 1604, 1583, 1480, 1450, 1438, 1088, 1025, 737, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

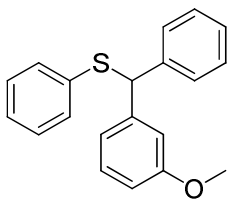
HRMS  $m/z$  289,1055  $[(\text{M}-\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{S}$ : 289,1051].



**168e: ((4-metoxifenil)(fenil)metil)(fenil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental B com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-bromoanisol (**129c**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L) at 0 °C. O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168e** como um sólido incolor (22,3 mg, 73%).

NMR de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (d,  $J = 9,8$  Hz, 6H); 7,35–7,25 (m, 12H); 7,25–7,06 (m, 17H); 6,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 5H); 5,50 (s, 3H); 3,77 (s, 9H).

NMR de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,6; 141,2; 136,2; 133,0; 130,2; 129,4; 128,6; 128,4; 128,3; 127,1; 126,4; 113,8; 56,6; 55,2.



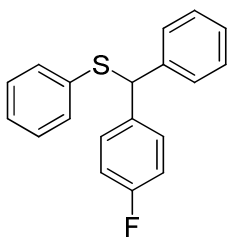
**168f: ((3-metoxifenil)(fenil)metil)(fenil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromoanisol (**129s**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168f** como um óleo incolor (28,5 mg, 93%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,31 – 7,10 (m, 9H); 7,03 – 6,97 (m, 2H); 6,76 (dd,  $J = 8,2, 2,6$  Hz, 1H); 5,51 (s, 1H); 3,76 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,6; 142,5; 140,8; 136,1; 130,4; 129,5; 128,7; 128,5; 128,3; 127,2; 126,5; 120,7; 114,1; 112,6; 57,3; 55,1.

IV 3058, 2933, 2834, 1597, 1583, 1488, 1451, 1437, 1263, 1142, 1049, 778, 738, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  305,0996  $[(\text{M}-\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{OS}$ : 305,1000].



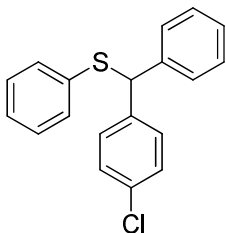
**168g: ((4-fluorofenil)(fenil)metil)(fenil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-bromofluorobenzeno (**129r**) (22  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168g** como um óleo incolor (14,7 mg, 50%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 – 7,34 (m, 4H); 7,28 (dd,  $J = 16,6, 8,8$  Hz, 3H); 7,26 – 7,20 (m, 3H); 7,20 – 7,14 (m, 2H); 6,96 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 5,51 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,8 (d,  $J = 252$  Hz); 140,7; 136,8; 135,7; 130,7; 129,9 (d,  $J = 9$  Hz); 128,7; 128,5; 128,2; 127,0; 126,7; 115,3 (d,  $J = 21$  Hz); 56,7.

IV 3060, 2919, 2850, 1603, 1583, 1505, 1480, 1452, 1438, 1225, 1157, 1095, 1025, 854, 814, 794, 737, 696, 610, 545  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  295,0962  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FS}$ : 295,0956].



**168h: ((4-clorofenil)(fenil)metil)(fenil)sulfano.** A reação foi

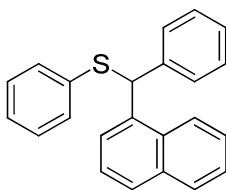
desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-bromoclorobenzeno (**129t**) (23  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168h** como um óleo incolor (19,5 mg, 63%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,33 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,29 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,26 – 7,20 (m, 5H); 7,19 – 7,13 (m, 3H); 5,51 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140,4; 139,6; 135,5; 132,9; 130,7; 129,7; 128,7; 128,6; 128,6; 128,2; 127,4; 126,8; 56,8.

IV: 3027, 3058, 2957, 2922, 2850, 1582, 1488, 1480, 1451, 1438, 1372, 1265, 1088, 1014, 738, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  311,0056  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClS}$ : 311,0661].



**168i: (naftalen-1-il(fenil)metil)(fenil)sulfano.** A reação foi

desenvolvida seguindo o procedimento experimental B com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 1-bromonaftaleno (**129i**) (28  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL

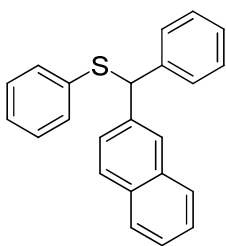
de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168i** como um óleo amarelado (23,5 mg, 72%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 – 8,06 (m, 1H); 7,92 – 7,83 (m, 1H); 7,79 (dd,  $J$  = 12,5, 7,7 Hz, 2H); 7,52 – 7,40 (m, 5H); 7,32 – 7,06 (m, 8H); 6,29 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140,6; 136,8; 135,7; 134,0; 131,0; 129,3; 128,9; 128,7; 128,6; 128,5; 128,2; 127,2; 126,8; 126,2; 126,2; 125,6; 125,4; 123,5; 53,5.

IV: 3058, 2922, 2851, 1597, 1582, 1479, 1438, 1395, 1264, 1086, 1026, 777, 737, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS:  $m/z$  325,1067  $[(\text{M}-\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{S}$ : 325,1051].



**168j: (naftalen-2-il(fenil)metil)(fenil)sulfano.** A reação foi

desenvolvida seguindo o procedimento experimental B com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 2-bromonaftaleno (**129h**) (41,4 mg, 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168j** como um sólido amarelado (22,8mg, 70%).

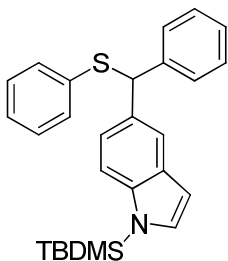
Ponto de fusão: 84-89  $^{\circ}\text{C}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 – 7,72 (m, 4H); 7,70 – 7,55 (m, 1H); 7,55 – 7,39 (m, 4H); 7,40 – 7,08 (m, 8H); 5,71 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140,8; 138,3; 136,0; 133,2; 132,6; 130,5; 128,7; 128,5; 128,5; 128,3; 127,9; 127,5; 127,3; 127,0; 126,6; 126,6; 126,1; 125,9; 57,6.

IV: 3057, 3026, 2957, 2922, 2850, 1655, 1598, 1582, 1492, 1479, 1450, 1438, 1287, 1265, 1025, 813, 739, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  326,1121  $[(\text{M})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{S}$ : 326,1129].



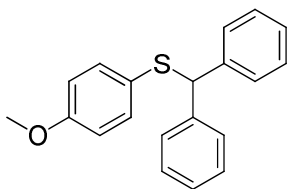
**168k:** **1-(*tert*-butildimetilsilil)-5-(fenil(feniltio)metil)-1H-indol.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com sulfeto de benzil fenila (**165a**) (20,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 5-bromo-1-(*tert*-butildimetilsilil)-1*H*-indol (**129i**) (62,1 mg, 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168k** como um óleo amarelado (16,3 mg, 68%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H); 7,49 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,43 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 7,31 – 7,05 (m, 10H); 6,57 (s, 1H); 5,68 (s, 1H); 0,91 (s, 9H); 0,58 (s, 6H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,9; 144,3; 141,0; 136,4; 135,5; 135,5; 134,1; 132,6; 132,5; 132,4; 130,9; 130,1; 126,2; 124,3; 117,9; 109,0; 61,7; 30,3; 23,4.

IV: 3059, 3026, 2954, 2929, 2857, 1583, 1468, 1290, 1147, 988, 839, 808, 735, 698, 581, 562  $\text{cm}^{-1}$ .

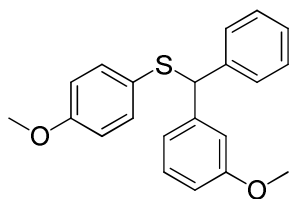
HRMS:  $m/z$  430,2030  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NSSi}$ : 430,2024].



**168l: Benzidril(4-metoxifenil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com benzil(4-metoxifenil)sulfano (**165b**) (23,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **4l** como um sólido incolor (24,4 mg, 80%).

NMR de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55–7,06 (m, 12H); 6,70 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H); 5,31 (s, 1H); 3,74 (s, 3H).

NMR de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,3; 141,2; 134,6; 128,3; 128,35; 127,0; 125,8; 114,2; 59,2; 55,1.



**168m:** ((4-metoxifenil)((3-metoxifenil)(fenil)metil)

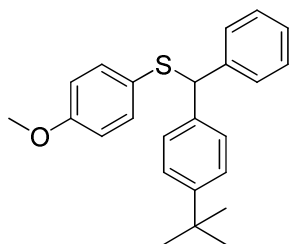
**sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com benzil(4-metoxifenil)sulfano (**165b**) (23,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromoanisol (**129s**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168m** como um óleo incolor (32,6 mg, 97%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 – 7,33 (m, 2H); 7,29 – 7,24 (m, 2H); 7,23 – 7,14 (m, 4H); 7,00 – 6,92 (m, 2H); 6,78 – 6,67 (m, 3H); 5,31 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,72 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,6; 159,3; 142,9; 141,2; 134,5; 129,3; 128,3; 128,3; 127,0; 126,0; 120,8; 114,3; 114,2; 112,5; 59,2; 55,2; 55,1.

IV: 3060, 3026, 3002, 2957, 2936, 2835, 1730, 1593, 1493, 1463, 1435, 1287, 1247, 1173, 1143, 1031, 827, 729, 701, 642  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  336,1175  $[(\text{M})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ : 336,1184].



**168n:** ((4-(*tert*-butil)fenil)(fenil)metil)(4-metoxifenil)

**sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental B com benzil(4-metoxifenil)sulfano (**165b**) (23,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-*tert*-butil bromobenzeno (**129b**) (34,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material

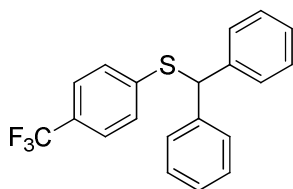
bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168n** como um óleo incolor (30,0 mg, 83%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 7,31 – 7,22 (m, 6H); 7,21 – 7,14 (m, 3H); 6,72 – 6,66 (m, 2H); 5,30 (s, 1H); 3,72 (s, 3H); 1,27 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,2; 149,9; 141,5; 138,1; 134,5; 128,4; 128,3; 127,9; 126,9; 126,2; 125,3; 114,2; 58,9; 55,2; 34,4; 31,2.

IV: 3057, 2961, 2925, 2866, 1597, 1582, 1509, 1479, 1438, 1266, 1025, 839, 797, 779, 737, 689, 562  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  331,1531  $[(\text{M}-\text{C}_3\text{OH})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{S}$ : 331,1520].



**168o: benzidril(4-(trifluorometil)fenil)sulfano.** A reação

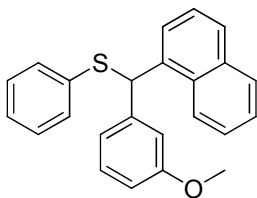
foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com benzil(4-(trifluorometil)fenil)sulfano (**165c**) (26,8 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168o** como um óleo incolor (20,6 mg, 60% ).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 – 7,38 (m, 6H); 7,32 (t,  $J = 7,6$  Hz, 4H); 7,29 – 7,18 (m, 4H); 5,65 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141,7 (d,  $J = 1$  Hz); 140,1; 128,7; 128,7; 128,4; 128,3; 128,3; 127,5; 125,5 (q,  $J = 3$  Hz); 56,2.

IV: 3062, 3028, 2922, 1605, 1493, 1450, 1400, 1337, 1165, 1121, 1094, 1063, 823, 748, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  344,0851  $[(\text{M})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{S}$ : 344,0847].



**168p: ((3-metoxifenil)(naftalen-1-il)metil)(fenil)sulfano.** A

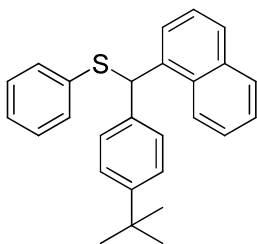
reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com (naftalen-1-ilmetil)(fenil)sulfano (**165d**) (25,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromoanisol (**129s**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv.) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168p** como um óleo incolor (24,9 mg, 70%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,91 – 7,83 (m, 1H); 7,83 – 7,75 (m, 2H); 7,54 – 7,40 (m, 3H); 7,27 – 7,02 (m, 8H); 6,80 – 6,72 (m, 1H); 6,30 (s, 1H); 3,74 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,7; 142,2; 136,9; 135,7; 134,0; 131,0; 129,5; 129,3; 128,9; 128,8; 128,2; 126,8; 126,3; 126,2; 125,6; 125,4; 123,5; 121,1; 114,5; 112,6; 55,1; 53,5.

IV: 3057, 2957, 2933, 2834, 1598, 1573, 1480, 1437, 1261, 1142, 1049, 782, 737, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  355,1150  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{OS}$ : 355,1157].



**168q: ((4-(tert-butil)fenil)(naftalen-1-il)metil)(fenil)**

**sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com (naftalen-1-ilmetil)(fenil)sulfano (**165d**) (25,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-*tert*-butil bromobenzeno (**129b**) (34,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168q** como um óleo incolor (24,8 mg, 65%).

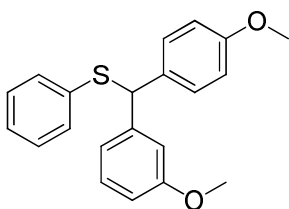


RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,91 – 7,82 (m, 2H); 7,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 7,40 – 7,33 (m, 2H); 7,33 – 7,26 (m, 2H); 7,26 – 7,17 (m, 3H); 7,16 – 7,07 (m, 2H); 6,32 (s, 1H); 1,29 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,1; 137,4; 137,1; 135,9; 134,0; 131,1; 129,0; 128,8; 128,7; 128,2; 128,1; 126,7; 126,2; 125,9; 125,5; 125,4; 125,4; 123,5; 53,0; 34,4; 31,2.

IV: 3057, 2961, 2925, 2866, 1597, 1582, 158, 1479, 1438, 1394, 1363, 1266, 1108, 1088, 1025, 839, 824, 797, 779, 737, 689  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  381,1672  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{S}$ : 381,1677].



**168r:**

**((3-metoxifenil)(4-**

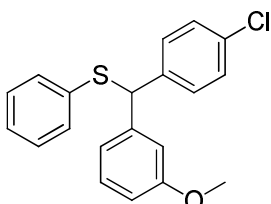
**metoxifenil)metil)(fenil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental **B** com (4-metoxibenzil)(fenil)sulfano (**165e**) (23,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromoanisol (**129s**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168r** como um óleo incolor (24,8 mg, 74%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,25 – 7,10 (m, 6H); 7,05 – 6,96 (m, 2H); 6,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 6,75 (dd,  $J = 8,1, 2,3$  Hz, 1H); 5,48 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,75 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,6; 158,7; 142,8; 136,3; 132,9; 130,3; 129,4; 129,4; 128,6; 126,4; 120,7; 114,0; 113,8; 112,5; 56,6; 55,1; 55,1.

IV: 3060, 3026, 3002, 2957, 2936, 2835, 1730, 1593, 1493, 1463, 1454, 1435, 1287, 1247, 1173, 1143, 1031, 827, 778, 729, 701, 642  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  336,1123  $[(\text{M}^+)]$ ; calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ : 336,1184].



**168s: ((4-clorofenil)(3-metoxifenil)metil)(fenil)sulfano.** A

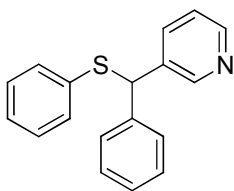
reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental A com (4-clorobenzil)(fenil)sulfano (**165f**) (23,4 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**154**) (33,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromoanisol (**129s**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **168s** como um óleo incolor (25,1 mg, 74%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (m,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,32 – 7,10 (m, 8H); 7,02 – 6,90 (m, 2H); 6,83 – 6,73 (m, 1H); 5,39 (s, 1H); 3,77 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,7; 142,0; 139,5; 135,6; 132,9; 130,6; 129,7; 129,6; 128,8; 128,6; 126,8; 120,6; 114,1; 112,7; 56,7; 55,1.

IV: 3057, 2957, 2934, 2834, 1598, 1583, 1488, 1437, 1263, 1143, 1089, 1049, 1014, 828, 783, 753, 738, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  339,0613  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{OSCl}$ : 339,0610].



**185a: 3-(fenil(feniltio)metil)piridina.** A reação foi

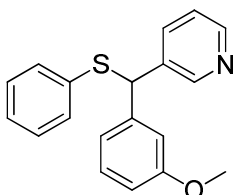
desenvolvida seguindo o procedimento experimental C com 3-((feniltio)metil)piridina (**124**) (20,1 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{KO}t\text{-Bu}$  (**125**) (22,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e bromobenzeno (**129a**) (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **185a** como um óleo amarelado (15,5 mg, 56%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (d,  $J = 29,3$  Hz, 1H); 8,44 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H); 7,84 – 7,63 (m, 1H); 7,38 (dd,  $J = 15,3, 8,3$  Hz, 2H); 7,35 – 7,00 (m, 9H); 5,52 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,7; 148,5; 139,8; 135,7; 134,9; 131,3; 129,2; 128,8; 128,7; 128,2; 127,6; 127,2; 123,3; 55,1.

IV: 3057, 3028, 2920, 2850, 1582, 1574, 1492, 179, 1451, 1438, 1421, 1025, 740, 713, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  278,1016  $[(M+H)^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NS}$ : 278,1003].



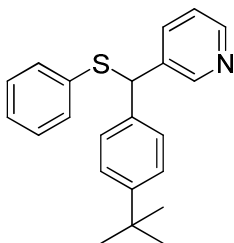
**185b: 3-((3-metoxifenil)(feniltio)metil)piridina.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental C com 3-((feniltio)metil)piridina (**124**) (20,1 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{KO}^t\text{-Bu}$  (**125**) (22,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromoanisol (**129s**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **185b** como um óleo amarelado (21,4 mg, 70%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (d,  $J$  = 19,7 Hz, 1H); 8,44 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 1H); 7,73 (dt,  $J$  = 18,2, 6,9 Hz, 1H); 7,27 – 7,14 (m, 9H); 7,10 – 6,99 (m,  $J$  = 13,1, 10,1 Hz, 1H); 5,46 (s, 1H); 2,30 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,7; 148,4; 139,7; 138,4; 136,9; 135,7; 135,0; 131,2; 128,8; 128,6; 128,4; 127,1; 125,2; 125,2; 123,3; 55,1; 21,4.

IV: 3413, 3054, 3030, 2920, 1605, 1583, 1574, 1479, 1438, 1421, 1265, 1025, 786, 739, 713, 701, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  292,1169  $[(M-\text{CH}_3)^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NOS}$ : 292,0796].



**185c: 3-((4-(*tert*-butil)fenil)(feniltio)metil)piridina.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental C com 3-((feniltio)metil)piridina (**124**) (20,1 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{KO}^t\text{-Bu}$  (**125**) (22,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-*tert*-butil bromobenzeno (**129b**) (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por

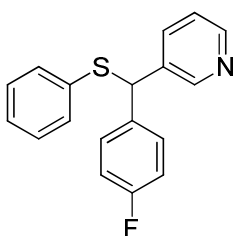
cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **185c** como um óleo amarelado (23,6 mg, 71%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 7,76 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H); 7,34 – 7,27 (m, 4H); 7,25 – 7,14 (m, 6H); 5,48 (s, 1H); 1,28 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,6; 149,8; 148,4; 137,0; 136,7; 135,7; 135,1; 131,2; 128,8; 127,8; 127,1; 125,6; 123,3; 54,8; 34,4; 31,2.

IV: 3055, 3028, 2962, 2867, 1743, 1658, 1604, 1574, 1583, 1478, 1438, 1413, 1266, 1024, 740, 712, 702,  $690\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  334,1629  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NS}$ : 334,1629].



**185d: 3-((4-fluorofenil)(feniltio)metil)piridina.** A reação foi

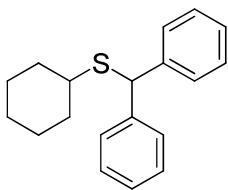
desenvolvida seguindo o procedimento experimental C com 3-((feniltio)metil)piridina (**124**) (20,1 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{KO}^t\text{-Bu}$  (**125**) (22,4 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-fluorobromobenzeno (**129r**) (22  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **185d** como um óleo amarelado (16,8 mg, 57%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (d,  $J = 21,6$  Hz, 1H); 8,51 – 8,40 (m, 1H); 7,70 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H); 7,40 – 7,27 (m, 2H); 7,30 – 7,11 (m, 6H); 7,01 – 6,91 (m, 2H); 5,49 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,8 (d,  $J = 24$  Hz); 149,7; 148,6; 136,5; 135,6; 134,5; 131,5; 130,5 (d,  $J = 8$  Hz); 129,8 (d,  $J = 9$  Hz); 128,9; 127,4; 123,3; 115,6 (d,  $J = 22$  Hz); 54,4.

IV: 3055, 2922, 1661, 1603, 1584, 1574, 1511, 1479, 1423, 1414, 1264, 1225, 1158, 1097, 1025, 1015, 855, 814, 740, 710,  $691\text{ cm}^{-1}$ .

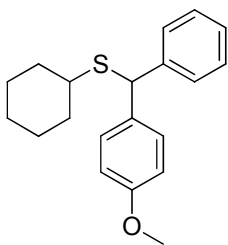
HRMS  $m/z$  296,0898  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NFS}$ : 296,0909].



**188a: Benzidril(ciclohexil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental D com benzil(ciclohexil)sulfano (**127a**) (20,6 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (36,6 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e bromobenzeno (**129a**) (20  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **188a** como um sólido incolor (23,7 mg, 84%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,15 (m, 10H); 5,23 (s, 1H); 2,53-2,40 (m, 1H); 1,95-1,86 (m, 2H); 1,73-1,65 (m, 2H); 1,44-1,30 (m, 2H); 1,29-1,14 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,1; 128,6; 128,4; 127,1; 52,6; 43,7; 33,4; 25,9.



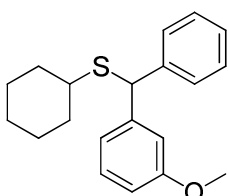
**188b: Ciclohexil((4-metoxifenil)(fenil)metil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental D com benzil(ciclohexil)sulfano (**127a**) (20,6 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (36,6 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-bromoanisol (**129c**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano/acetato de etila 95:5 como eluente resultando no produto **188b** como um óleo incolor (29,6 mg, 95%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (dd,  $J = 14,2, 6,9$  Hz, 2H); 7,37 – 7,32 (m, 2H); 7,29 (dd,  $J = 10,4, 4,8$  Hz, 2H); 7,20 (ddd,  $J = 8,5, 2,3, 1,1$  Hz, 1H); 6,86 – 6,80 (m, 2H); 5,21 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,47 (tt,  $J = 10,4, 3,7$  Hz, 1H); 1,90 (dd,  $J = 9,3, 4,0$  Hz, 2H); 1,75 – 1,65 (m, 2H); 1,53 (dd,  $J = 5,7, 3,0$  Hz, 1H); 1,42 – 1,33 (m, 2H); 1,23 (m,  $J = 14,8, 9,4, 3,2$  Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,5; 142,2; 134,0; 129,2; 128,4; 128,1; 126,8; 113,8; 55,2; 51,7; 43,5; 33,2; 25,8; 25,7.

IV: 3060, 3026, 3000, 2957, 2851, 1609, 1583, 1509, 1493, 1462, 1448, 1301, 1255, 1175, 1034, 910, 817, 734, 698, 611, 559, 529  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  311,1470  $[(\text{M}-\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{OS}$ : 311,1470].



**188c:** ciclohexil((3-metoxifenil)(fenil)metil)sulfano. A

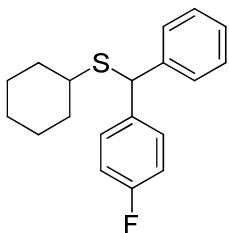
reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental D com benzil(ciclohexil)sulfano (**127a**) (20,6 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (36,6 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromoanisol (**129s**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano/acetato de etila 95:5 como eluente resultando no produto **188c** como um óleo incolor (21,2 mg, 68%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 2H); 7,28 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H); 7,20 (ddd,  $J$  = 7,4, 6,7, 3,9 Hz, 2H); 7,00 (dd,  $J$  = 11,6, 7,8 Hz, 2H); 6,79 – 6,71 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,53 – 2,44 (m, 1H); 1,90 (d,  $J$  = 12,9 Hz, 2H); 1,73 – 1,67 (m, 2H); 1,56 – 1,50 (m, 1H); 1,42 – 1,32 (m, 3H); 1,29 – 1,22 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,6; 143,5; 141,8; 129,4; 128,4; 128,2; 126,9; 120,6; 114,0; 112,2; 55,1; 52,4; 43,5; 33,2; 33,2; 25,8.

IV 3059, 3025, 3000, 2954, 2851, 1597, 1488, 1449, 1313, 1262, 1142, 1049, 998, 778, 729, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  311,1481  $[(\text{M}-\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{OS}$ : 311,1470].



**188d:** ciclohexil((4-fluorofenil)(fenil)metil)sulfano. A reação

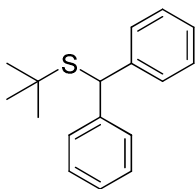
foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental D com

benzil(ciclohexil)sulfano (**127a**) (20,6 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (36,6 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-fluorobenzeno (**129r**) (22  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **188d** como um óleo incolor (18,0 mg, 60%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (m,  $J = 7,9, 5,0$  Hz, 4H); 7,29 (dd,  $J = 10,3, 4,9$  Hz, 2H); 7,20 (dd,  $J = 10,5, 4,2$  Hz, 1H); 7,00 – 6,94 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 2,44 (tt,  $J = 10,4, 3,6$  Hz, 1H); 1,87 (d,  $J = 11,3$  Hz, 2H); 1,73 – 1,67 (m, 2H); 1,52 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H); 1,39 – 1,30 (m, 3H); 1,23 (d,  $J = 14,2$  Hz, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,7 (d,  $J = 135$  Hz); 141,7; 137,7; 129,7 (d,  $J = 7$  Hz); 128,5; 128,1; 127,0; 115,2 (d,  $J = 21$  Hz); 51,6; 43,6; 33,2; 33,1; 25,7. IV: 3416, 3053, 2930, 2853, 1741, 1598, 1505, 1491, 1449, 1327, 1264, 1142, 1094, 1013, 739, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

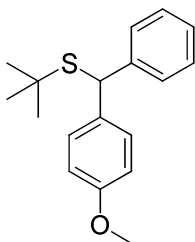
HRMS  $m/z$  300,1340  $[(\text{M})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FS}$ : 300,1348].



**188e: benzidril(tert-butil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental D com benzil(*tert*-butil)sulfano (**127b**) (18,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (36,6 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e bromobenzeno (**129a**) (20  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente resultando no produto **188e** como um óleo incolor (22,3 mg, 87%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,15 (m, 10H); 5,21 (s, 1H); 1,26 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,2; 128,4; 128,3; 126,7; 52,2; 31,3.



**188f: *tert*-butil((4-metoxifenil)(fenil)metil)sulfano.** A reação foi

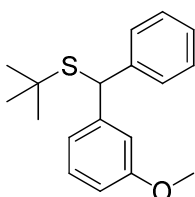
desenvolvida seguindo o procedimento experimental D com benzil(*tert*-butil)sulfano (**127b**) (18,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (36,6 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-bromoanisol (**129c**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano/acetato de etila 95:5 como eluente resultando no produto **188f** como um óleo incolor (25,5 mg, 89%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (dd,  $J = 12,5, 5,4$  Hz, 2H); 7,39 – 7,32 (m, 2H); 7,32 – 7,25 (m, 2H); 7,18 (dt,  $J = 19,4, 6,5$  Hz, 1H); 6,88 – 6,80 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 1,27 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,3; 143,5; 135,2; 129,3; 128,3; 128,2; 126,6; 113,7; 55,2; 51,5; 44,5; 31,3.

IV: 3060, 3026, 2958, 2898, 2860, 2835, 1609, 1583, 1513, 1493, 1459, 1363, 1301, 1247, 1175, 1108, 1034, 850, 805, 782, 733, 698, 617, 558, 527  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  285,1312  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{OS}$ : 285,1313].



**188g: *tert*-butil((3-metoxifenil)(fenil)metil)sulfano.** A reação

foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental D com benzil(*tert*-butil)sulfano (**127b**) (18,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (36,6 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 3-bromoanisol (**129s**) (25,3  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano/acetato de etila 95:5 como eluente resultando no produto **188g** como um óleo incolor (21,4 mg, 75%).

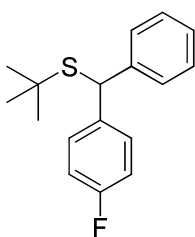
RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (t,  $J = 9,7$  Hz, 2H); 7,26 (dd,  $J = 12,3, 4,4$  Hz, 2H); 7,20 – 7,13 (m, 2H); 7,01 (dd,  $J = 4,2, 2,1$  Hz, 2H); 6,77 – 6,67 (m, 1H); 5,16 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 1,25 (s, 9H).



RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,5; 144,7; 143,0; 129,3; 128,3; 128,2; 126,7; 120,7; 114,2; 111,9; 55,1; 52,1; 44,5; 31,2.

IV: 3433, 2959, 1740, 1639, 1489, 1451, 1364, 1263, 1142, 1049, 735, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  285,1346  $[(\text{M}-\text{H})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{OS}$ : 285,1313].



**188h: *tert*-Butil((4-fluorofenil)(fenil)metil)sulfano.** A reação foi desenvolvida seguindo o procedimento experimental D com benzil(*tert*-butil)sulfano (**127b**) (18,0 mg, 0,10 mmol, 1 equiv),  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (**128**) (36,6 mg, 0,20 mmol, 2 equiv) e 4-fluorobenzeno (**129r**) (22  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 equiv) em 1 mL de THF (0,1 mol/L). O material bruto foi então purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano/acetato de etila 95:5 como eluente resultando no produto **188h** como um óleo incolor (20,9 mg, 76%).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 – 7,37 (m, 4H); 7,28 (dd,  $J$  = 10,4, 4,9 Hz, 2H); 7,19 (dd,  $J$  = 10,4, 4,3 Hz, 1H); 6,99 – 6,93 (m, 2H); 5,19 (s, 1H); 1,25 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,5 (d,  $J$  = 246 Hz); 142,9; 138,9 (d,  $J$  = 3 Hz); 129,8 (d,  $J$  = 7 Hz); 128,4; 128,2; 126,8; 115,1 (d,  $J$  = 21 Hz); 51,3; 44,6; 31,2.

IV: 3061, 3027, 2960, 2924, 2898, 2861, 1603, 1493, 1452, 1364, 1224, 1156, 1095, 856, 812, 795, 735, 697, 615, 542, 519  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS  $m/z$  274,1203  $[(\text{M})^+]$ ; calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FS}$ : 274,1192].

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 NICOLAOU, K. C. Inspirations, Discoveries and Future Perspectives in Total Synthesis. **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 951-972, 2009.
- 2 BARTON, D. H. R. The Conformation of the Steroid Nucleus. **Experientia**, v. 6, p. 316-320, 1950.
- 3 COREY, E. J.; CHENG, X. M. **Logic of Chemical Synthesis**. New York: Wiley-Interscience, 1989.
- 4 CORREIA, C. R. D.; COSTA, P. R. R.; FERREIRA, V. F. Vinte e Cinco Anos de Reações, Estratégias e Metodologias em Química Orgânica. **Quim. Nova**, v. 25, p. 74-81, 2002.
- 5 CORREIA, C. R. D.; OLIVEIRA, C. C. A Evolução da Química Orgânica Sintética. Quo vadis? **Cienc. Cult.**, v. 63, p. 33-36, 2011.
- 6 HUDLICKÝ, T.; REED, J. **The Way of Synthesis**. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.
- 7 NEGISHI, E. **Organometallic In Organic Synthesis**. Oxford: Pergamon Press, 1982.
- 8 FERREIRA, V. F. et al. Compostos  $\alpha$ -Diazo Carbonílicos: Uma Estratégia Atraente para a Síntese Orgânica. **Quim. Nova**, v. 24, p. 540-553, 2001.
- 9 CARLSON, R.; CARLSON, J. **Besing and Optimization in Organic Synthesis**. Amsterdam: Elsevier, 2005.
- 10 WENDER, P. A. et al. Function-oriented synthesis, step economy, and drug design. **Acc. Chem. Res.**, v. 41, p. 40-49, 2008.
- 11 GAL, J. Chiral Drugs from a Historical Point of View. In: FRANCOTTE, E. (Ed.). **Chirality in Drug Research**. New York: Wiley, 2006. cap. 1, p.3-26.
- 12 STYMIEST, J. L. et al. Enantiodivergent Conversion of Chiral Secondary Alcohols into Tertiary Alcohols. **Nature**, v. 456, p. 778-782, 2008.
- 13 PARK, B. Y. et al. A Dream Combination for Catalysis: Highly Reactive and Recyclable Scandium(III) Triflate-Catalyzed Cyanosilylations of Carbonyl Compounds in an Ionic Liquid. **Green Chem.**, v. 11, p. 946-948, 2009.
- 14 ZHANG, S. et al. Chiral Ionic Liquids Improved the Asymmetric Cycloaddition of CO<sub>2</sub> to Epoxides. **Green Chem.**, v. 11, p. 935-938, 2009.

- 15 LIST, B. Introduction: Organocatalysis. **Chem. Rev.**, v. 107, p. 5413-5415, 2007.
- 16 MAZALEYRAT, J. P.; CRAM, D. J. Chiral catalysis of additions of alkyllithiums to aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 103, n. 15, p. 4585–4586, 1981.
- 17 MUKAIYAMA, T. et al. Enantioface-differentiating (asymmetric) addition of alkyllithium and dialkylmagnesium to aldehydes by using (2S,2'S)-2-hydroxymethyl-1-[(1-alkylpyrrolidin-2-yl)methyl]pyrrolidines as chiral ligands. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 101, n. 6, p. 1455–1460, 1979.
- 18 LIN, P.; HONG-BIN, Y. Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. **Chem. Rev.**, v. 101, p. 757-824, 2001.
- 19 CHAN-MO, Y. et al. Catalytic Allylic Transfer Reactions of Functionalized Aldehydes Promoted by BINOL-Ti(IV) With Synergistic Reagent. **Tetrahedron Lett.**, v. 44, p. 5487-5490, 2003.
- 20 LUDERER, M. R. et al. Asymmetric Addition of Achiral Organomagnesium Reagents or Organolithiums to Achiral Aldehydes or Ketones: A Review. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, p. 981-998, 2009.
- 21 KITAMURA, M. et al. Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 108, n. 19, p. 6071–6072, 1986.
- 22 MARINO, J. P. et al.. Enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes promoted by chiral amino alcohols. Mechanism and nonlinear effect. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 111, n. 11, p. 4028–4036, 1989.
- 23 SOAI, K.; WATANABE, M.; KOYANO, M. Synthesis of Hydroxy Ketones by Chemoselective Alkylation of Keto Aldehydes with Dialkylzincs Catalyzed by Amino Alcohol, Diamine, or Dilithium Salt of Piperazine. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, v. 62, p. 2124-2125, 1989.
- 24 HURSTHOUSE, M. B. et al. X-Ray Crystal Structure of a Triazine Adduct of Dimethylzinc: an Important Precursor for the Deposition of II/VI Materials. **J. Mater. Chem.**, v. 1, p. 139-140, 1991.
- 25 WANG, M. et al. Enantioselective Addition of Alkynylzinc to Arylaldehydescatalyzed by Azetidino Amino Alcohols Bearing an Additional Stereogenic Center. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, p. 2616–2621, 2009.
- 26 TAKUJI, H.; KOICHI, K.; GUANGYOU, Z. Chirality Control by Substituents in the Asymmetric Addition of Et<sub>2</sub>Zn to Aromatic Aldehydes Catalyzed by cis-(1*R*,2*S*)-2-Benzamidocyclohexanecarboxylic Acid Derived 1,3-Aminoalcohols. **Chinese J. Chem.**, v. 28, p. 61-68, 2010.

- 27 BAUER, T.; SKI, S. S. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by D-glucosamine Derivatives: Highly Pronounced Effect of trifluoromethylsulfonamide. **Appl. Catal., A.**, v. 375, p. 247–251, 2010.
- 28 FANDRICK, D. R. et al. Zinc Catalyzed and Mediated Propargylations with Propargyl Boronates. **Org. Lett.**, v. 12, p. 88-91, 2010.
- 29 OGUNI, N.; OMI, T. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by a Small Amount of Chiral 2-Amino-1-Alcohols. **Tetrahedron Lett.**, v. 25, p. 2823-2824, 1985.
- 30 KITAMURA, M. et al. Self and Nonself Recognition of Asymmetric Catalysts. Nonlinear Effects in the Amino Alcohol-Promoted Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 117, p. 4832-4842, 1995.
- 31 KITAMURA, M. et al.. Quantitative Analysis of the Chiral Amplification in the Amino Alcohol-Promoted Asymmetric Alkylation of Aldehydes with Dialkylzincs. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 120, p. 9800-9809, 1998.
- 32 NOYORI, R. et al. Enantioselective addition of diorganozincs to aldehydes catalyzed by  $\beta$ -amino alcohols. **J. Organometallic Chem.**, v. 382, p. 19-37, 1990.
- 33 YAMAKAWA, M.; NOYORI, R. Asymmetric Addition of Dimethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by (2S)-3-*exo* (Dimethylamino)isobornenol. A Theoretical Study on the Origin of Enantioselection. **Organometallics**, v. 18, p. 128-133, 1999.
- 34 MARINO, J. P. et al. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by Polymer-Supported Chiral Amino Alcohols. Evidence for a Two Zinc Species Mechanism. **J. Org. Chem.**, v. 52, p. 4140-4142, 1987.
- 35 MARTÍNEZ, A. G. et al. **Bridgehead-Norbornane-Derived**  $\beta$ -Amino Alcohol Catalysts: Structural Factors Influencing the Chirality Transfer. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, p. 1-4, 2002.
- 36 CHEN, J. et al. Calculation on Enantiomeric Excess of Catalytic Asymmetric Reactions of Diethylzinc Addition to Aldehydes with Topological Indices and Artificial Neural Network. **J. Mol. Cat. A: Chem.**, v. 258, p. 191-197, 2006.
- 37 PU, L.; YU, H.-B. Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. **Chem. Rev.**, v. 101, n. 3, p. 757–824, 2001.

- 38 NUGENT, W. A. MIB: an advantageous alternative to DAIB for the addition of organozinc reagents to aldehydes. **Chem. Commun.**, v. 1999, p. 1369-1370, 1999.
- 39 SHMIDT, B.; SEEBECT, D. Catalytic and Stoichiometric Enantioselective Addition of Aldehydes Using a Novel Chiral Spirotitanate. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 30, p. 99-101, 1991.
- 40 SEEBACH, D.; BEHRENDT, L.; FELIZ, D. Titanato-Catalyzed Enantioselective Addition of Dialkylzinc Compounds-generated in Situ from Grignard Reagents in Ether-to Aldehydes. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 30, p. 1008-1009, 1991.
- 41 SHMIDT, B.; SEEBECT, D. 2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrakis( $\beta$ -naphthyl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (DINOL) for the Titanate-Mediated Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 30, p. 1321-1324, 1991.
- 42 GOLFUSS, B.; STEIGELMANN, M. Structure and Reactivity of Chiral Fenchone Based Organozinc Catalysts. **J. Mol. Model.**, v. 6, p. 166–170, 2000.
- 43 BAUER, M.; KAZMAIER, U. A New, Modular Approach Towards 2-(1-Hydroxyalkyl)Oxazolines, Effective Bidentate Chiral Ligands **J. Organometallic Chem.**, v. 691, p. 2155-2158, 2006.
- 44 WOSCH, C. L. **Síntese de  $\beta$ -hidroxi Oxazolinas Quirais e Suas Aplicações Como Catalisadores em Adições Estereosseletivas de REagentes Organozínco a Aldeídos**. 2011. Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
- 45 SOAI, K.; YOKOYAMA, S.; HAYASAKA, T. Chiral N,N-dialkylnorephedrine as catalysts of the highly enantioselective addition of dialkylzincs to aliphatic and aromatic aldehydes. The asymmetric synthesis of secondary aliphatic and aromatic alcohols of high optical purity. **J. Org. Chem.**, v. 56, n. 13, p. 4264–4268, 1991.
- 46 SOAI, K.; KONISHI, T.; SHIBATA, T. Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aromatic Aldehydes Using 1-Phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanol as a Chiral Catalyst. **Heterocycles**, v. 51, p. 1421-1426, 1999.
- 47 SATO, I. et al. 1-Phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanol as a Chiral Catalyst for the Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Five-membered Heterocyclic Aldehydes. **Heterocycles**, v. 51, p. 2753-2758, 1999.
- 48 SOLÁ, L. et al. A Superior, Readily Available Enantiopure Ligand for the Catalytic Enantioselective Addition of Diethylzinc to  $\alpha$ -Substituted Aldehydes **J. Org. Chem.**, v. 63, p. 7078-7082, 1998.

- 49 REDDY, K. S. et al. Highly Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure (S)-2-Amino-1,2,2-triphenylethanol. Development of a New Family of Ligands for the Highly Enantioselective Catalytic Ethylation of Aldehydes. **J. Org. Chem.**, v. 64, p. 3969-3974, 1999.
- 50 VIDAL-FERRAN, A. et al. Synthesis of a Family of Fine-Tunable New Chiral Ligands for Catalytic Asymmetric Synthesis. Ligand Optimization through the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **J. Org. Chem.**, v. 62, p. 4970-4982, 1997.
- 51 \_\_\_\_\_. Computer assisted, mechanism directed design of a new ligand for the highly enantioselective catalytic addition of diethylzinc to aldehydes. **Tetrahedron Lett.**, v. 38, p. 8773-8776, 1997.
- 52 BINDER, C. M. et al. Dual Stereoselectivity in the Dialkylzinc Reaction Using (-)- $\beta$ -Pinene Derived Amino Alcohol Chiral Auxiliaries. **J. Org. Chem.**, v. 74, n. 6, p. 2337-2343, 2009.
- 53 KONEVA, E. A. et al. **The Open Catalyst Journal**, v. 4, p. 107-112, 2011.
- 54 SZAKONYI, Z. et al. **Tetrahedron: Assymetry**, v. 17, p. 199-204, 2006.
- 55 PATERSON, I. et al. 1,6-Asymmetric Induction in Boron-Mediated Aldol Reactions: Application to a Practical Total Synthesis of (+)-Discodermolide. **Org. Lett.**, v. 5, p. 35-38, 2003.
- 56 FARINA, V. et al. Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 2734-2793, 2006.
- 57 PINHEIRO, S.; FERREIRA, V. F. Abordagens em Síntese Assimétrica. **Química Nova**, v. 21, p. 312-318, 1998.
- 58 SUGAI, T.; KATOH, O.; OHTA, H. Chemo-enzymatic Synthesis of (R,R)-(-)-Pyrenophorin. **Tetrahedron**, v. 51, p. 11987-11998, 1995.
- 59 MORI, K. Pheromones: Synthesis and Bioactivity. **Chem. Comm.**, p. 1153-1158, 1997.
- 60 ZÜGER, M. F.; WELLER, T.; SEEBACH, D. 2, 3-Disubstituted  $\gamma$ -Butyrolactams from the Michael-Additions of Doubly Deprotonated, Optically Active  $\beta$ -Hydroxycarboxylates to Nitroolefins. Preliminary Communication. **Helvetica Chimica Acta**, v. 63, p. 2005-2009, 1980.
- 61 FRATER, G. Stereospezifische Synthese von (+)-(3R, 4R)-4-Methyl-3-heptanol, das Enantiomere eines Pheromons des kleinen Ulmensplintkäfers (*Scolytus multistriatus*). **Helvetica Chimica Acta**, v. 62, p. 2825-2832, 1979.

- 62 MACLEOD, R. et al. Asymmetric Reductions. XII. Stereoselective Ketone Reductions by Fermenting Yeast. **Biochemistry**, v. 3, p. 838-846, 1964.
- 63 BESTMANN, H. J.; SCHOBERT, R. Totalsynthese Des Macrodilids (*R,R*)-(-)-Grahamimycin a1. **Tetrahedron Lett.**, v. 28, p. 6587-6590, 1987.
- 64 KRAMER, A.; PFANDER, H. C45- and C50-Carotinoide. 1. Mitteilung. Synthese von (*R*)- and (*S*)-Lavandulol. **Helvetica Chimica Acta**, v. 65, p. 293-301, 1984.
- 65 OEHLISCHLAGER, A. C. et al. Chirality and Field Activity of Rhynchophorol, The Aggregation Pheromone of the American Palm Weevil. **1992**, v. 79, p. 134-135, Naturwissenschaften.
- 66 TAKKEN, W.; KNOLS, B. G. J. Odor-Mediated Behavior of Afrotropical Malaria Mosquitoes. **Annual Review of Entomology**, v. 44, p. 131-157, 1999.
- 67 MASUI, M.; SHIOIRI, T. A practical method for preparation of optically pure oxazaborolidines from  $\alpha$ -Pinene. **Tetrahedron**, v. 51, n. 30, p. 8363-8370, 1995.
- 68 BRAGA, A. L. et al. A Chiral Disulfide Derived from (*R*)-Cysteine in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes: Loading Effect and Asymmetric. **Amplification. J. Molec. Cat. A: Chem.**, v. 229, p. 47-50, 2005.
- 69 MARTÍNEZ, A. G. et al. Understanding the Catalytic Role of flexible Chiral  $\delta$ -Amino Alcohols: the 1-(2-Aminoethyl)Norbornan-2-ol Model. **Tetrahedron**, v. 61, p. 3055-3064, 2005.
- 70 JEON, S. J. et al. Catalytic Asymmetric Addition of Alkylzinc and Functionalized Alkylzinc Reagents to Ketones. **J. Org. Chem.**, v. 70, p. 448-455, 2005.
- 71 WANG, M. C. et al. An Experimental and Theoretical Study on Free Ligand Conformational Preferences and Enantioselectivity Relationship for the Asymmetric Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, p. 486-493, 2010.
- 72 YUS, M.; RAMÓN, D. J. Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Carbonyl Compounds. **Pure Appl. Chem.**, v. 77, p. 2111-2119, 2005.
- 73 XU, Q. et al. The synthesis of new optically active 2-methylquinoline derivatives and their application in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, p. 381-385, 2001.

- 74 LOMBARDO, M.; CHIARUCCI, M.; TROMBINI, C. The First Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes in Ionic Liquids Catalysed by a Recyclable Ion-Tagged Diphenylprolinol **Chem. Eur. J.**, v. 14, p. 11288-11291, 2008.
- 75 PAQUETTE, L. A.; ZHOU, R. Synthesis of Enantiopure C<sub>2</sub>-Symmetric VERDI Disulfonamides and Their Application to the Catalytic Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aromatic and Aliphatic Aldehydes **J. Org. Chem.**, v. 64, p. 7929-7934, 1999.
- 76 OMOTE, M. et al. A novel axially dissymmetric ligand with chiral 2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl groups **Tetrahedron Lett.**, v. 40, p. 5583-5585, 1999.
- 77 KOSTOVA, K. et al. New bis-steroidal axially chiral diols as ligands for the asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 11, p. 3253-3256, 2000.
- 78 YOU, J.-S.; SHAO, M.-Y.; GAU, H.-M. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by titanium(IV) complexes of N-sulfonylated amino alcohols with two stereogenic centers **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, p. 2971-2975, 2001.
- 79 PATHAK, K. et al. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes using immobilized chiral BINOL-Ti complex on ordered mesoporous silicas **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 1506-1513, 2006.
- 80 GONZÁLEZ-LÓPEZ, S.; YUS, M.; RAMÓN, D. J. Enantioselective synthesis of (+)-gossonorol and related systems using organozinc reagents **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 23, p. 611-615, 2012.
- 81 CERNERUD, M. et al. Bis(ethylsulfonamide)amines via nucleophilic ring-opening of chiral aziridines. Application to Ti-mediated addition of diethylzinc to benzaldehyde. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, n. 20, p. 3437-3441, 1997.
- 82 YAMAGUCHI, J.; YAMAGUCHI, A. D.; ITAMI, K. C-H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 51, p. 8960-9009, 2012.
- 83 ALBERICO, D.; SCOTT, M. E.; LAUTENS, M. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. **Chem. Rev.**, v. 107, p. 174-238, 2007.
- 84 KAKIUCHI, F.; KOCHI, T. Transition-Metal-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage. **Synthesis**, v. 19, p. 3013-3039, 2008.



- 85 ACKERMANN, L.; VICENTE, R.; KAPDI, A. R. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C-H Bond Cleavage. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 9792-9826, 2009.
- 86 CHEN, X. et al. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 5094-5115, 2009.
- 87 LEWIS, J. C.; BERGMAN, R. G.; ELLMAN, J. A. Direct Functionalization of Nitrogen Heterocycles via Rh-Catalyzed C-H Bond Activation. **Acc. Chem. Res.**, v. 41, p. 1013-1025, 2008.
- 88 ACKERMANN, L. Metal-catalyzed direct alkylations of (hetero)arenes *via* C-H bond cleavages with unactivated alkyl halides. **Chem. Commun.**, v. 46, p. 4866-4877, 2010.
- 89 RITLENG, V.; SIRLIN, C.; PFEFFER, M. Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C-C Bond Formation Involving C-H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects. **Chem. Rev.**, v. 102, p. 1731-1770, 2002.
- 90 MESSAOUDI, S.; BRION, J.-D.; ALAMI, M. Transition-Metal-Catalyzed Direct C-H Alkenylation, Alkynylation, Benzylolation, and Alkylation of (Hetero)arenes. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2010, p. 6495-6516, 2010.
- 91 DAVIES, H. M. L.; BECKWITH, R. E. J. Catalytic Enantioselective C-H Activation by Means of Metal-Carbenoid-Induced C-H Insertion. **Chem. Rev.**, v. 103, p. 2861-2904, 2003.
- 92 DAVIES, H. M. L.; MANNING, J. R. Catalytic C-H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion. **Nature**, v. 451, p. 417-424, 2008.
- 93 DOYLE, M. P. et al. Catalytic Carbene Insertion into C-H Bonds. **Chem. Rev.**, v. 110, p. 704-724, 2010.
- 94 HERRMANN, P.; THORSTEN, B. Diastereotopos-differentiating C-H activation reactions at methylenegroups. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, p. 2022-2038, 2011.
- 95 COLLET, F.; DODD, R. H.; DAUBAN, P. Catalytic C-H amination: recent progress and future directions. **Chem. Comm.**, v. 2009, p. 5061-5074, 2009.
- 96 COLLET, F.; LESCOT, C.; DAUBAN, P. Catalytic C-H amination: the stereoselectivity issue. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, p. 1926-1936, 2011.
- 97 ISHIHARA, Y.; BARAN, P. S. Two-Phase Terpene Total Synthesis: Historical Perspective and Application to the Taxol® Problem. **Synlett**, v. 12, p. 1733-1745, 2010.

- 98 MKHALID, I. A. I. et al. C-H Activation for the Construction of C-B Bonds. **Chem. Rev.**, v. 110, p. 890-931, 2010.
- 99 DICK, A. R.; HULL, K. L.; SANFORD, M. S. A Highly Selective Catalytic Method for the Oxidative Functionalization of C-H Bonds. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 2300-2301, 2004.
- 100 GIRI, R.; CHEN, X.; YU, J.-Q. Palladium-Catalyzed Asymmetric Iodination of Unactivated C-H Bonds under Mild Conditions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 44, p. 2112-2115, 2005.
- 101 KAKIUCHI, F. et al. Palladium-Catalyzed Aromatic C-H Halogenation with Hydrogen Halides by Means of Electrochemical Oxidation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, p. 11310-11311, 2009.
- 102 BEAK, P.; SNIECKUS, V. Directed lithiation of aromatic tertiary amides: an evolving synthetic methodology for polysubstituted aromatics. **Acc. Chem. Res.**, v. 15, p. 306-312, 1982.
- 103 SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chem. Rev.**, v. 90, p. 879-933, 1990.
- 104 MORITANI, I.; FUJIWARA, Y. Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex. **Tetrahedron Lett.**, v. 8, p. 1119-1122, 1967.
- 105 JIA, C.; KITAMURA, T.; FUJIWARA, Y. Catalytic Functionalization of Arenes and Alkanes via C-H Bond Activation. **Acc. Chem. Res.**, v. 34, p. 633-639, 2001.
- 106 JANOWICZ, A. H.; BERGMAN, R. G. Carbon-hydrogen activation in completely saturated hydrocarbons: direct observation of M + R-H. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 104, p. 352-354, 1982.
- 107 NAKAMURA, N.; TAJIMA, Y.; SAKAI, K. Direct Phenylation of Isoxazoles Using Palladium Catalysts. Synthesis of 4-Phenylmuscimol. **Heterocycles**, v. 17, p. 235-245, 1982.
- 108 JORDAN, R. F.; TAYLOR, D. F. Zirconium-catalyzed coupling of propene and  $\alpha$ -picoline. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 111, p. 778-779, 1989.
- 109 MURAI, S. et al. Efficient catalytic addition of aromatic carbon-hydrogen bonds to olefins. **Nature**, v. 366, p. 529-531, 1993.
- 110 DAVIES, H. M. L.; HANSEN, T. Asymmetric Intermolecular Carbenoid C-H Insertions Catalyzed by Rhodium(II) (S)-N-(p-Dodecylphenyl)sulfonylproline. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 119, p. 9075-9076, 1997.

- 111 SATOH, T. et al. Palladium-Catalyzed Regioselective Mono- and Diarylation Reactions of 2-Phenylphenols and Naphthols with Aryl Halides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 36, p. 1740–1742, 1997.
- 112 CHO, J.-Y.; IVERSON, C. N.; SMITH III, M. R. Steric and Chelate Directing Effects in Aromatic Borylation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 122, p. 12868–12869, 2000.
- 113 CHEN, H. et al. Thermal, Catalytic, Regiospecific Functionalization of Alkenes. **Science**, v. 287, p. 1995–1997, 2000.
- 114 ISHIYAMA, T. et al. A Stoichiometric Aromatic C-H Borylation Catalyzed by Iridium(I)/2,2'-Bipyridine Complexes at Room Temperature. **Angew. Chem.**, v. 114, p. 3182–3184, 2002.
- 115 THALJI, R. K.; ELLMAN, J. A.; BERGMAN, R. G. Highly Efficient and Enantioselective Cyclization of Aromatic Imines via Directed C-H Bond Activation. **J. Am. Chem. Soc.**, n. 126, p. 7192–7193, 2004.
- 116 CHEN, M. S.; WHITE, M. C. A Sulfoxide-Promoted, Catalytic Method for the Regioselective Synthesis of Allylic Acetates from Monosubstituted Olefins via C-H Oxidation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 1346–1347, 2004.
- 117 BARAN, P. S.; RICHTER, J. M. Direct Coupling of Indoles with Carbonyl Compounds: Short, Enantioselective, Gram-Scale Synthetic Entry into the Hapalindole and Fischerindole Alkaloid Families. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 7450–7451, 2004.
- 118 ZAITSEV, V. G.; SHABASHOV, D.; DAUGULIS, O. Highly Regioselective Arylation of sp<sup>3</sup> C-H Bonds Catalyzed by Palladium Acetate. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, p. 13154–13155, 2005.
- 119 LI, R.; LI, J.; LU, W. Intermolecular Cross-Coupling of Simple Arenes via C-H Activation by Tuning Concentrations of Arenes and TFA. **Organometallics**, v. 25, p. 5973–5975, 2006.
- 120 GARCÍA-CUADRADO, D. et al. Proton Abstraction Mechanism for the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 128, p. 1066–1067, 2006.
- 121 CHEN, X.; GOODHUE, C. E.; YU, J.-Q. Palladium-Catalyzed Alkylation of sp<sup>2</sup> and sp<sup>3</sup> C-H Bonds with Methylboroxine and Alkylboronic Acids: Two Distinct C-H Activation Pathways. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 128, p. 12634–12635, 2006.
- 122 STUART, D. R.; FAGNOU, K. The Catalytic Cross-Coupling of Unactivated Arenes. **Science**, v. 316, p. 1172–1175 2007.

- 123 CHEN, M. S.; WHITE, M. C. A Predictably Selective Aliphatic C–H Oxidation Reaction for Complex Molecule Synthesis. **Science**, v. 318, p. 783–787, 2007.
- 124 NIWA, T.; YORIMITSU, H.; OSHIMA, K. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Aryl(azaaryl)methanes with Aryl Halides Providing Triarylmethanes. **Org. Lett.**, v. 9, n. 12, p. 2373–2375, 2007.
- 125 MOUSSEAU, J. J.; LARIVÉE, A.; CHARETTE, A. B. Palladium-Catalyzed Benzylic C–H Insertion of 2-Substituted *N*-Iminopyridinium Ylides. **Org. Lett.**, v. 10, n. 8, p. 1641–1643, 2008.
- 126 SHI, B.-F. et al. PdII-Catalyzed Enantioselective Activation of C(sp<sup>2</sup>)-H and C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds Using Monoprotected Amino Acids as Chiral Ligands. **Angew. Chem.**, v. 120, p. 4960–4964, 2008.
- 127 WANG, D.-H. et al. Ligand-Enabled Reactivity and Selectivity in a Synthetically Versatile Aryl C–H Olefination. **Science**, v. 327, p. 315–319, 2009.
- 128 BURTON, P. M.; MORRIS, J. A. Palladium-Catalyzed Benzylic Arylation of 2-Methyl Azaarenes. **Org. Lett.**, v. 12, n. 23, p. 5359–5361, 2010.
- 129 DUEZ, S. et al. Lewis Acid Promoted Benzylic Cross-Couplings of Pyridines with Aryl Bromides. **Angew. Chem., Int. Ed.**, v. 50, n. 33, p. 7686–7690, 2011.
- 130 MCGREW, G. I. et al. Synthesis of Polyarylated Methanes through Cross-Coupling of Tricarbonylchromium-Activated Benzylolithiums. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 49, n. 32, p. 5541–5544, 2010.
- 131 BELLOMO, A. et al. Additive effects on palladium-catalyzed deprotonative-cross-coupling processes (DCCP) of sp<sup>3</sup> C–H bonds in diarylmethanes. **Chem. Sci.**, v. 4, p. 849–857, 2013.
- 132 ZHANG, J. et al. Palladium-Catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H Arylation of Diarylmethanes at Room Temperature: Synthesis of Triarylmethanes via Deprotonative-Cross-Coupling Processes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 134, p. 13765–13772, 2012.
- 133 JIA, T. et al. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Methyl Sulfoxides with Aryl Halides. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 135, p. 3740–3743, 2013.
- 134 ZHENG, B.; JIA, T.; WALSH, P. J. Palladium-Catalyzed Direct  $\alpha$ -Arylation of Methyl Sulfones with Aryl Bromides. **Org. Lett.**, v. 15, n. 7, p. 1690–1693, 2013.
- 135 ZHENG, B.; JIA, T.; WALSH, P. J. Palladium-Catalyzed Direct Intermolecular  $\alpha$  Arylation of Amides with Aryl Chlorides. **Org. Lett.**, v. 15, n. 16, p. 4190–4193, 2013.

- 136 ZHENG, B.; JIA, T.; WALSH, P. J.. A General and Practical Palladium-Catalyzed Direct  $\alpha$ -Arylation of Amides with Aryl Halides. **Adv. Synth. Catal.**, v. 356, n. 1, p. 165-178, 2014. ISSN 1615-4169.
- 137 MONTEL, S.; JIA, T.; WALSH, P. J. Palladium-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Benzylic Phosphine Oxides. **Org. Lett.**, v. 16, p. 130-133, 2014.
- 138 MONTEL, S. et al. Palladium-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Benzylic Phosphonates. **Org. Lett.**, v. 16, p. 1446-1449, 2014.
- 139 LI, M. et al. Synthesis of diarylmethylamines via palladium-catalyzed regioselective arylation of 1,1,3-triaryl-2-azaallyl anions. **Chem. Sci.**, v. 5, p. 2383-2391, 2014.
- 140 HUTCHINSON, A. J.; KISHI, Y. Stereospecific total synthesis of dl-austamide. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 101, p. 6786-6788, 1979.
- 141 BARAN, P. S.; COREY, E. J. A Short Synthetic Route to (+)-Austamide, (+)-Deoxyisoaustamide, and (+)-Hydratoaustamide from a Common Precursor by a Novel Palladium-Mediated Indole  $\rightarrow$  Dihydroindoloazocine Cyclization. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 124, p. 7904-7905, 2002.
- 142 OHYABU, N.; NISHIKAWA, T.; ISOBE, M. First Asymmetric Total Synthesis of Tetrodotoxin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, p. 8798-8805, 2003.
- 143 HINMAN, A.; DU BOIS, J. A Stereoselective Synthesis of (-)-Tetrodotoxin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, p. 11510-11511, 2003.
- 144 ICHIKAWA, M. et al. Total Synthesis of (-)-Incarvilline, (+)-Incarvine C, and (-)-Incarvillateine. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 16553-16558, 2004.
- 145 TSAI, A. S.; BERGMAN, R. G.; ELLMAN, J. Asymmetric Synthesis of (-)-Incarvillateine Employing an Intramolecular Alkylation via Rh-Catalyzed Olefinic C-H Bond Activation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, p. 6316-6317, 2008.
- 146 GARG, N. K.; SARPONG, R.; STOLTZ, B. M. The First Total Synthesis of Dragmacidin D. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 124, p. 13179-13184, 2002.
- 147 MANDAL, D. et al. Synthesis of Dragmacidin D via Direct C-H Couplings. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 133, p. 19660-19663, 2011.
- 148 BERTHIOL, F.; DOUCET, H.; SANTELLI, M. Heck reaction of aryl halides with linear or cyclic alkenes catalysed by a tetrakisphosphine/palladium catalyst. **Tetrahedron Lett.**, v. 44, n. 6, p. 1221-1225, 2003.

- 149 SAWANT, D. et al. Palladium polyether diphosphinite complex anchored in polyethylene glycol as an efficient homogeneous recyclable catalyst for the Heck reactions. **Tetrahedron Lett.**, v. 52, n. 18, p. 2390–2393, 2011.
- 150 BAIG, N. R. B.; VARMA, R. S. Organic synthesis *via* magnetic attraction: benign and sustainable protocols using magnetic nanoferrites. **Green Chem.**, v. 15, p. 398–417, 2013.
- 151 SIGMAN, M. S.; WERNER, E. W. Imparting Catalyst Control upon Classical Palladium-Catalyzed Alkenyl C–H Bond Functionalization Reactions. **Acc. Chem. Res.**, v. 45, n. 6, p. 874–884, 2012.
- 152 ZHANG, S. et al. Discovery of Novel Trisubstituted Asymmetric Derivatives of (2*S*,4*R*,5*R*)-2-benzhydryl-5-benzylaminotetrahydropyran-4-ol, Exhibiting High Affinity for Serotonin and Norepinephrine Transporters in a Stereospecific Manner. **J. Med. Chem.**, v. 48, n. 15, p. 4962–4971, 2005.
- 153 MURAOKA, K. et al. Reaction of 1-aryl-3-chloropropenes with Grignard reagents. Nucleophilic substitution *versus* single-electron transfer. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**, v. 1986, p. 761–767, 1986.
- 154 KOBASHI, Y.; MINOWA, T.; MUKAIYAMA, T. Trimethylsilyl Triflate Mediated New Carbon–Carbon Bond Forming Reactions between Benzyl Diphenylphosphinates and Organosilicon Compounds. **Chem. Lett.**, v. 34, n. 6, p. 756–757, 2005.
- 155 HIRASHITA, T. et al. Reaction of indium ate complexes with allylic compounds. Controlling SN2/SN2' selectivity by solvents. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, n. 16, p. 3225–3228, 2004.
- 156 YOUNG, A. J.; WHITE, C. Catalytic Intermolecular Allylic C–H Alkylation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, n. 43, p. 14090–14091, 2008.
- 157 LIN, S. et al. Intra/Intermolecular Direct Allylic Alkylation via Pd(II)-Catalyzed Allylic C–H Activation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, n. 39, p. 12901–12903, 2008.
- 158 LE, C. et al. A Survey of Sulfide Ligands for Allylic CH Oxidations of Terminal Olefins. **Chem. Eur. J.**, v. 19, n. 34, p. 11153–11157, 2013.
- 159 REED, S. A.; MAZZOTTI, A. R.; WHITE, M. C. A Catalytic, Brønsted Base Strategy for Intermolecular Allylic C–H Amination. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, n. 33, p. 11701–11706, 2009.
- 160 QIN, C.; JIAO, N. Iron-Facilitated Direct Oxidative C–H Transformation of Allylarenes or Alkenes to Alkenyl Nitriles. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 132, n. 45, p. 15893–15895, 2010.

- 161 WHITE, M. C. C–H Bond Functionalization & Synthesis in the 21st Century: A Brief History and Prospectus. **Synlett**, v. 23, n. 19, p. 2746–2748, 2012.
- 162 LIU, G.; YIN, G.; WU, L. Palladium-Catalyzed Intermolecular Aerobic Oxidative Amination of Terminal Alkenes: Efficient Synthesis of Linear Allylamine Derivatives. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 47, n. 25, p. 4733–4736, 2008.
- 163 NAHRA, F.; LIRON, F. Striking AcOH Acceleration in Direct Intramolecular Allylic Amination Reactions. **Chem. Eur. J.**, v. 15, n. 42, p. 11078–11082, 2009.
- 164 DELCAMP, J. H.; GORMISKY, P. E.; WHITE, M. C. Oxidative Heck Vinylation for the Synthesis of Complex Dienes and Polyenes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 135, n. 23, p. 8460–8463, 2013.
- 165 TROST, B. M.; HANSMANN, M. M.; THAISRIVONGS, D. A. Palladium-Catalyzed Alkylation of 1,4-Dienes by CH Activation. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 51, n. 20, p. 4950–4953, 2012.
- 166 THUILLIER, A.; METZNER, P. **Sulfur Reagents in Organic Synthesis**. New York: Academic Press, 1994.
- 167 BEINERT, H. A tribute to sulfur. **Eur. J. Biochem.**, v. 267, p. 5657–5664, 2000.
- 168 LIU, G. et al. Novel *p*-Arylthio Cinnamides as Antagonists of Leukocyte Function-Associated Antigen-1/Intracellular Adhesion Molecule-1 Interaction. 2. Mechanism of Inhibition and Structure-Based Improvement of Pharmaceutical Properties. **J. Med. Chem.**, v. 44, n. 8, p. 1202–1210, 2001.
- 169 MARTINO, G. et al. New Arylthioindoles: Potent Inhibitors of Tubulin Polymerization. 2. Structure–Activity Relationships and Molecular Modeling Studies. **J. Med. Chem.**, v. 49, n. 3, p. 947–954, 2006.
- 170 GANGJEE, A. et al. Design and Synthesis of Classical and Nonclassical 6-Arylthio-2,4-diamino-5-ethylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines as Antifolates. **J. Med. Chem.**, v. 50, n. 13, p. 3046–3053, 2007.
- 171 ABDALLAH, M. et al. Thioether Functionalized Hybrid Materials. **Journal of Chemical Technology and Metallurgy**, v. 48, n. 6, p. 571–576, 2013.
- 172 ZHANG, J. Y. et al. Thioether Bond Containing Polymers as Novel Cathode Active Materials for Rechargeable Lithium Batteries In: CARBONE, R. (Ed.). **Energy Storage in the Emerging Era of Smart Grids** Rijeka, Croatia: InTech, 2011.

- 173 RANU, B. C.; JANA, R. Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium: A Simple, Convenient and Green Procedure for the Synthesis of Thioethers, Thioesters and Dithianes using an Inexpensive Ionic Liquid, [pmlm]Br. **Adv. Synth. Catal.**, v. 347, p. 1811-1818, 2005.
- 174 BANERJEE, S. et al. Silica nanoparticles as a reusable catalyst: a straightforward route for the synthesis of thioethers, thioesters, vinyl thioethers and thio-Michael adducts under neutral reaction conditions. **New J. Chem.**, v. 34, p. 302-306, 2010.
- 175 PALOMO, C. et al. Phosphazene bases for the preparation of biaryl thioethers from aryl iodides and arenethiols. **Tetrahedron Lett.**, v. 41, n. 8, p. 1283-1286, 2000.
- 176 KWONG, F. Y.; BUCHWALD, S. L. A General, Efficient, and Inexpensive Catalyst System for the Coupling of Aryl Iodides and Thiols. **Org. Lett.**, v. 4, p. 3517-3520, 2002.
- 177 BATES, C. G.; GUJADHUR, R. K.; VENKATARAMAN, D. A General Method for the Formation of Aryl-Sulfur Bonds Using Copper(I) Catalysts. **Org. Lett.**, v. 4, n. 16, p. 2803-2806, 2002.
- 178 FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, M. A.; SHEN, Q.; HARTWIG, J. F. A General and Long-Lived Catalyst for the Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Thiols. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 128, n. 7, p. 2180-2181, 2006.
- 179 FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, M. A.; SHEN, Q.; HARTWIG, J. F.. Highly Efficient and Functional-Group-Tolerant Catalysts for the Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides with Thiols. **Chem. Eur. J.**, v. 12, n. 30, p. 7782-7796, 2006.
- 180 VERMA, A. K.; SINGH, J.; CHAUDHARY, R. A general and efficient CuI/BtH catalyzed coupling of aryl halides with thiols. **Tetrahedron Lett.**, v. 48, n. 40, p. 7199-7202, 2007.
- 181 CARRIL, M. et al. Simple and Efficient Recyclable Catalytic System for Performing Copper-Catalysed S-Arylation Reactions in the Presence of Water. **Chem. Eur. J.**, v. 13, n. 18, p. 5100-5105, 2007.
- 182 ROUT, L.; SEN, T. K.; PUNNIYAMURTHY, T. Efficient CuO-Nanoparticle-Catalyzed C-S Cross-Coupling of Thiols with Iodobenzene. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 46, n. 29, p. 5583-5586, 2007.
- 183 ZHANG, Y.; NGEOW, K. C.; YING, J. Y. The First N-Heterocyclic Carbene-Based Nickel Catalyst for C-S Coupling. **Org. Lett.**, v. 9, n. 18, p. 3495-3498, 2007.



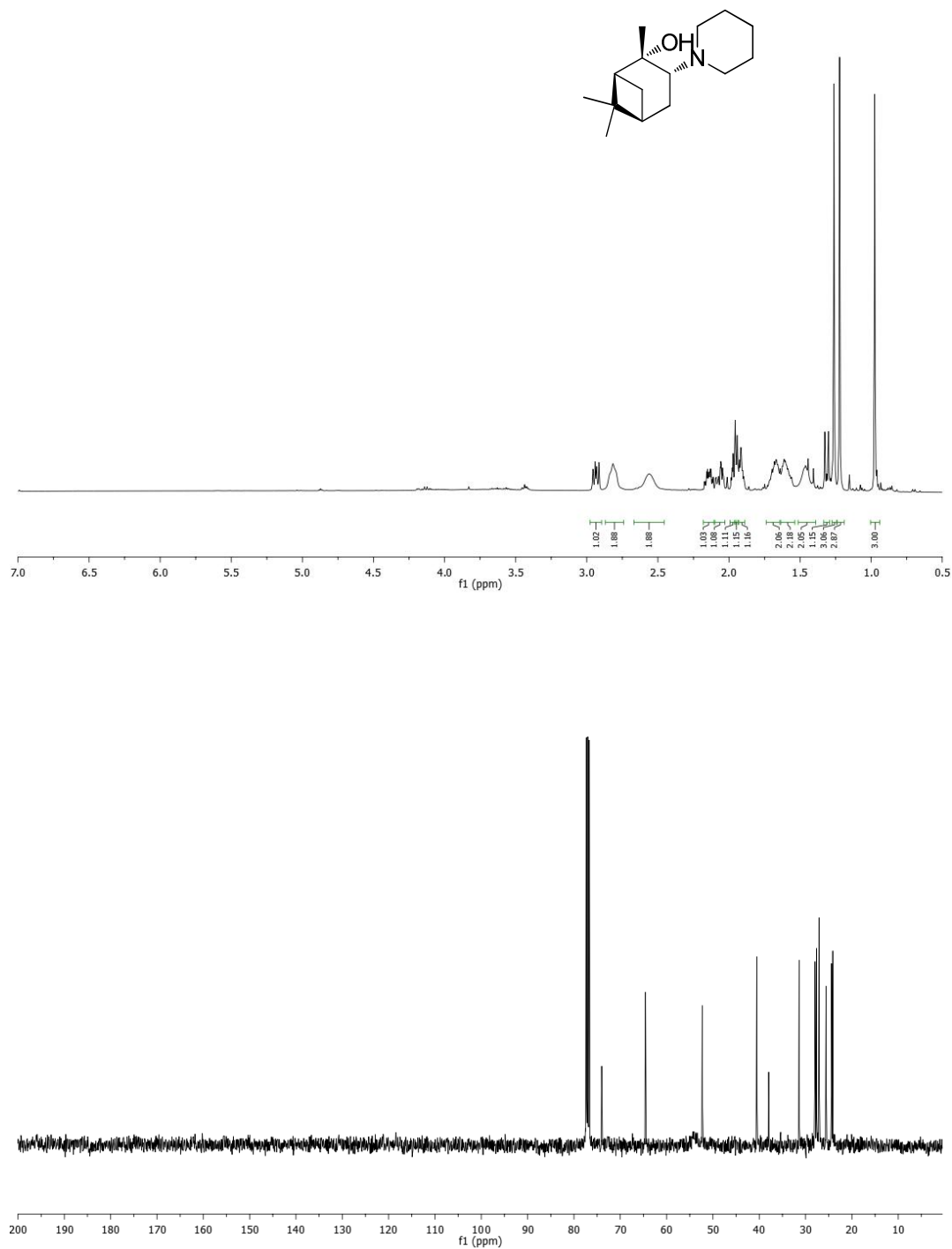
- 184 RANU, B. C.; SAHA, A.; JANA, R. Microwave-Assisted Simple and Efficient Ligand Free Copper Nanoparticle Catalyzed Aryl-Sulfur Bond Formation. **Adv. Synth. Catal.**, v. 349, n. 17-18, p. 2690–2696, 2007.
- 185 KONDO, T.; MITSUDO, T.-A. Metal-Catalyzed Carbon–Sulfur Bond Formation. **Chem. Rev.**, v. 100, n. 8, p. 3205–3220, 2000.
- 186 BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. Transition-Metal-Catalyzed C–S, C–Se, and C–Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. **Chem. Rev.**, v. 111, n. 3, p. 1596–1636, 2011.
- 187 ADAM, W.; ARGUEELLO, J. E.; PENENORY, A. B. Photochemical Electron-Transfer Reactions between Sulfides and Tetranitromethane. Oxidation vs Fragmentation of the Sulfide Radical-Cation Intermediate. **J. Org. Chem.**, v. 63, p. 3905-3910, 1998.
- 188 BORDWELL, F. G.; PITT, M. B. The Formation of  $\alpha$ -Chloro Sulfides from Sulfides and from Sulfoxides. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 77, n. 3, p. 572–577, 1955.
- 189 NAKAMURA, S.; FURUTANI, A.; TORU, T. Highly Enantioselective Reaction of  $\alpha$ -Lithio 2-Quinolyl Sulfide Using Chiral Bis(oxazoline)s: A New Synthesis of Enantioenriched Thiols. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2002, n. 10, 2002.
- 190 COLBY, D. A.; BERGMAN, R. G.; ELLMAN, J. A. Rhodium-Catalyzed C–C Bond Formation via Heteroatom-Directed C–H Bond Activation **Chem. Rev.**, v. 110, p. 624–655, 2010.
- 191 WANG, X.-Z. et al. General and Efficient Syntheses of C18-4,8-Sphingadienines via SN2'-Type Homoallylic Coupling Reactions Mediated by Thioether-Stabilized Copper Reagents **J. Org. Chem.**, v. 65, p. 8146-8151, 2000.
- 192 YOSHIDA, J.-I. et al. Electrooxidative Inter- and Intramolecular Carbon–Carbon Bond Formation Using Organothio Groups as Electroauxiliaries **J. Org. Chem.**, v. 63, p. 5950-5961, 1998.
- 193 KRIEF, A. Synthetic methods using  $\alpha$ -heterosubstituted organometallics. **Tetrahedron**, v. 36, n. 18, p. 2531–2640, 1980.
- 194 CLAYDEN, J.; MACLELLAN, P. Asymmetric synthesis of tertiary thiols and thioethers. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 7, p. 582–595, 2011.
- 195 JIA, T. et al. Diaryl Sulfoxides from Aryl Benzyl Sulfoxides: A Single Palladium-Catalyzed Triple Relay Process. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 53, p. 260-264, 2014.

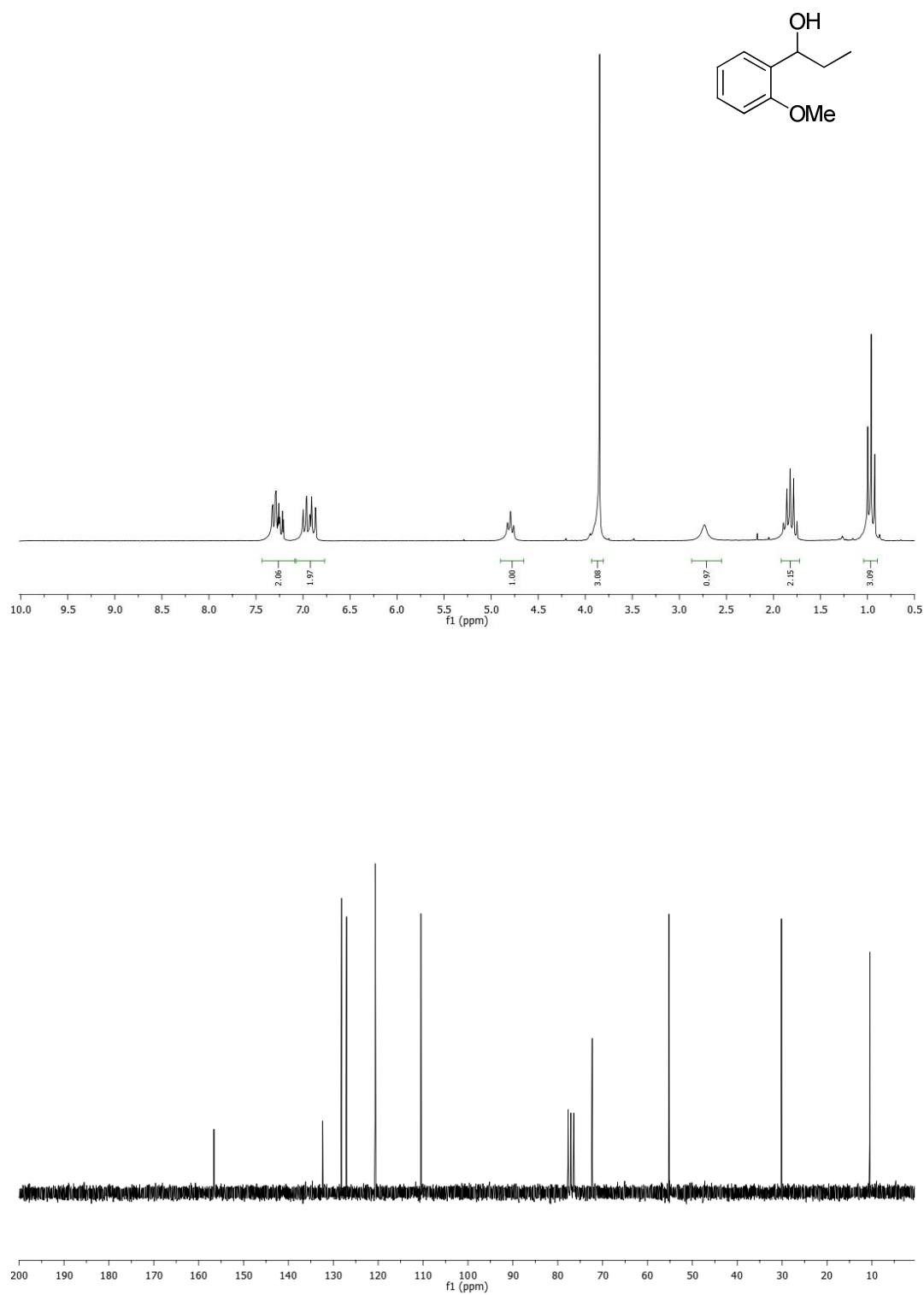
- 196 BORDWELL, F. G. et al. Carbon acids. 13. Acidifying effects of phenythio substituents. **J. Org. Chem.**, v. 42, n. 2, p. 326-332, 1977.
- 197 LUU, T. X. T. et al. Fast and Green Microwave-Assisted Conversion of Essential Oil Allylbenzenes into the Corresponding Aldehydes via Alkene Isomerization and Subsequent Potassium Permanganate Promoted Oxidative Alkene Group Cleavage. **Molecules**, v. 14, n. 9, p. 3411-3424, 2009.
- 198 MATTHEWS, W. S. et al. Equilibrium acidities of carbon acids. VI. Establishment of an absolute scale of acidities in dimethyl sulfoxide solution. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 97, n. 24, p. 7006-7014, 1975.
- 199 TROST, B. M.; BRINDLE, C. S. The direct catalytic asymmetric aldol reaction. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, p. 1600-1632, 2010.
- 200 BELLINA, F.; ROSSI, R. Transition Metal-Catalyzed Direct Arylation of Substrates with Activated sp<sup>3</sup>-Hybridized C-H Bonds and Some of Their Synthetic Equivalents with Aryl Halides and Pseudohalides. **Chem. Rev.**, v. 110, n. 2, p. 1082-1146, 2010.
- 201 BORDWELL, F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. **Acc. Chem. Res.**, v. 21, n. 12, p. 456-463, 1988.
- 202 VAN DER VEEN, L. et al. Origin of the Bite Angle Effect on Rhodium Diphosphine Catalyzed Hydroformylation. **Organometallics**, v. 19, p. 872-883, 2000.
- 203 DUA, R. et al. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. **Advan. Biol. Res.**, v. 5, n. 3, p. 120-144, 2011.

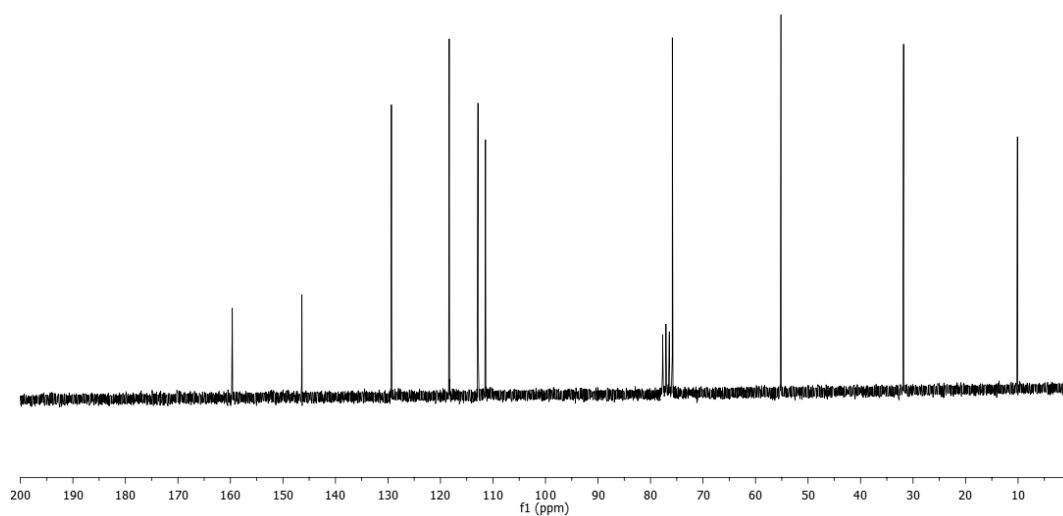
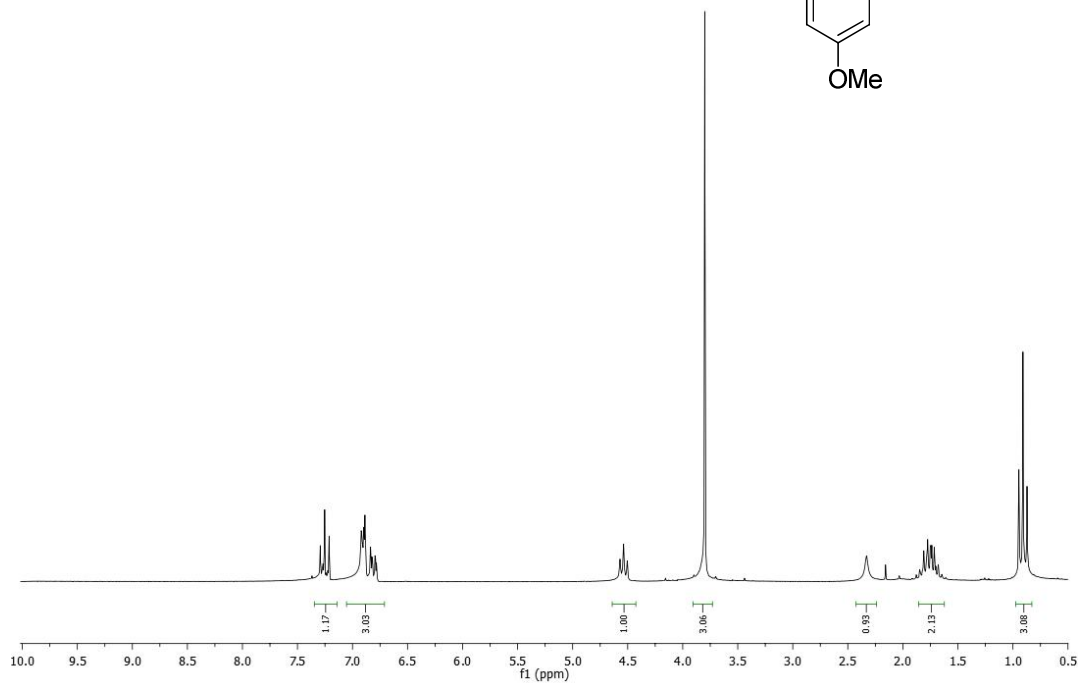
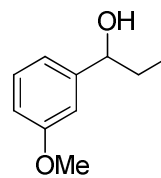
## APENDICE A – ESPECTROS SELECCIONADOS

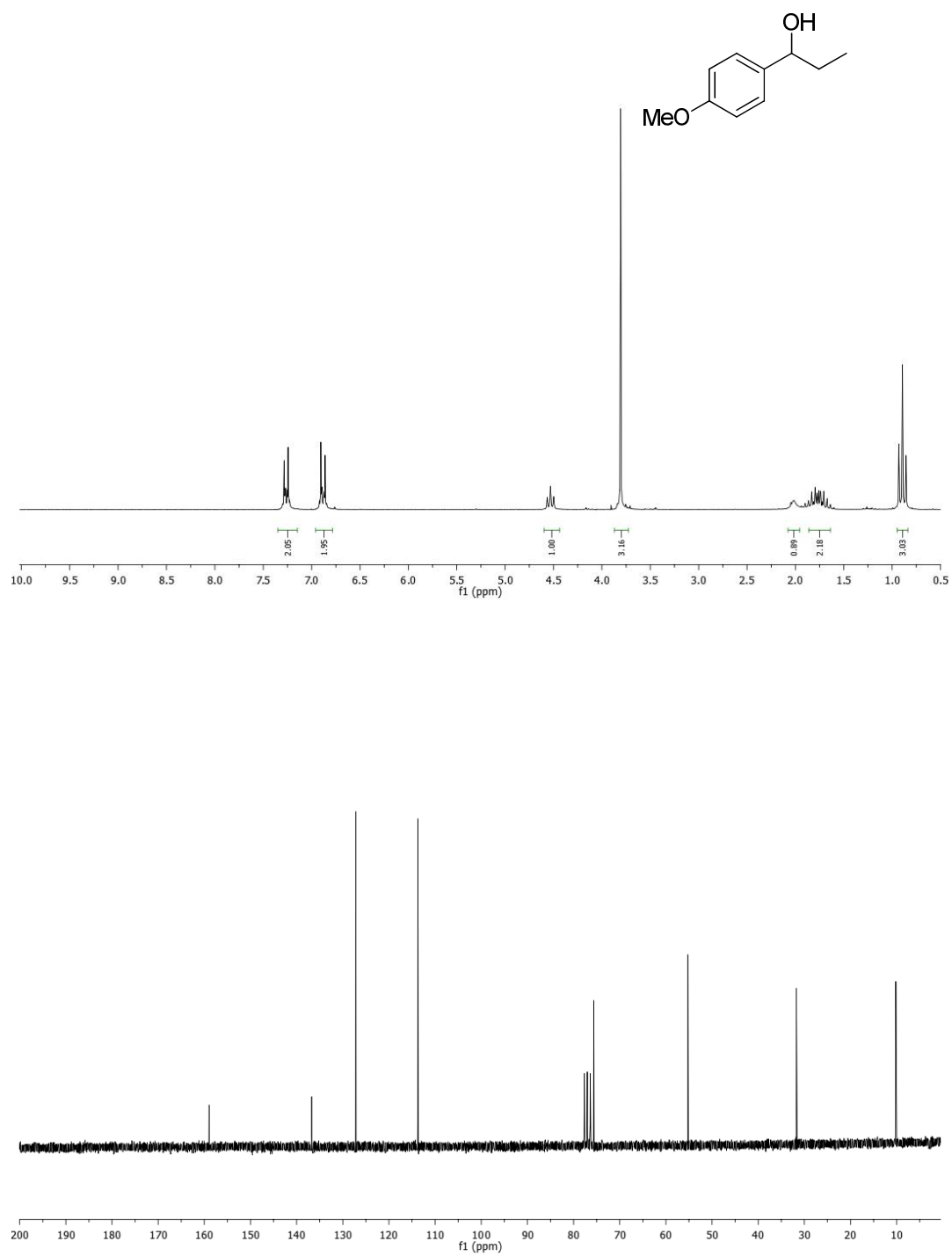
<b>Anexo 1</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do ligante <b>56</b> .....	145
<b>Anexo 2</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6a</b> .....	146
<b>Anexo 3</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6b</b> .....	147
<b>Anexo 4</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6c</b> .....	148
<b>Anexo 5</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6d</b> .....	149
<b>Anexo 6</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6e</b> .....	150
<b>Anexo 7</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158a</b> .....	151
<b>Anexo 8</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158b</b> .....	152
<b>Anexo 9</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158c</b> .....	153
<b>Anexo 10</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158d</b> .....	154
<b>Anexo 11</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158e</b> .....	155
<b>Anexo 12</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158f</b> .....	156
<b>Anexo 13</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158g</b> .....	157
<b>Anexo 14</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158h</b> .....	158
<b>Anexo 15</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158i</b> .....	159
<b>Anexo 16</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158j</b> .....	160
<b>Anexo 17</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158k</b> .....	161
<b>Anexo 18</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158l</b> .....	162
<b>Anexo 19</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158m</b> .....	163
<b>Anexo 20</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158n</b> .....	164
<b>Anexo 21</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158o</b> .....	165
<b>Anexo 22</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158p</b> .....	166
<b>Anexo 23</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158q</b> .....	167
<b>Anexo 24</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158r</b> .....	168
<b>Anexo 25</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158s</b> .....	169
<b>Anexo 26</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158t</b> .....	170
<b>Anexo 27</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>158u</b> .....	171
<b>Anexo 28</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168a</b> .....	172
<b>Anexo 29</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168b</b> .....	173
<b>Anexo 30</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168c</b> .....	174
<b>Anexo 31</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168d</b> .....	175

<b>Anexo 32</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168e</b> .....	176
<b>Anexo 33</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168f</b> .....	177
<b>Anexo 34</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168g</b> .....	178
<b>Anexo 35</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168h</b> .....	179
<b>Anexo 36</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168i</b> .....	180
<b>Anexo 37</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168j</b> .....	181
<b>Anexo 38</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168k</b> .....	182
<b>Anexo 39</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168l</b> .....	183
<b>Anexo 40</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168m</b> .....	184
<b>Anexo 41</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168n</b> .....	185
<b>Anexo 42</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168o</b> .....	186
<b>Anexo 43</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168p</b> .....	187
<b>Anexo 44</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168q</b> .....	188
<b>Anexo 45</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168r</b> .....	189
<b>Anexo 46</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>168s</b> .....	190
<b>Anexo 47</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>126a</b> .....	191
<b>Anexo 48</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>126b</b> .....	192
<b>Anexo 49</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>126c</b> .....	193
<b>Anexo 50</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>126d</b> .....	194
<b>Anexo 51</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>129a</b> .....	195
<b>Anexo 52</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>129b</b> .....	196
<b>Anexo 53</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>129c</b> .....	197
<b>Anexo 54</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>129d</b> .....	198
<b>Anexo 55</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>129e</b> .....	199
<b>Anexo 56</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>129f</b> .....	200
<b>Anexo 57</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>129g</b> .....	201
<b>Anexo 58</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>129h</b> .....	202

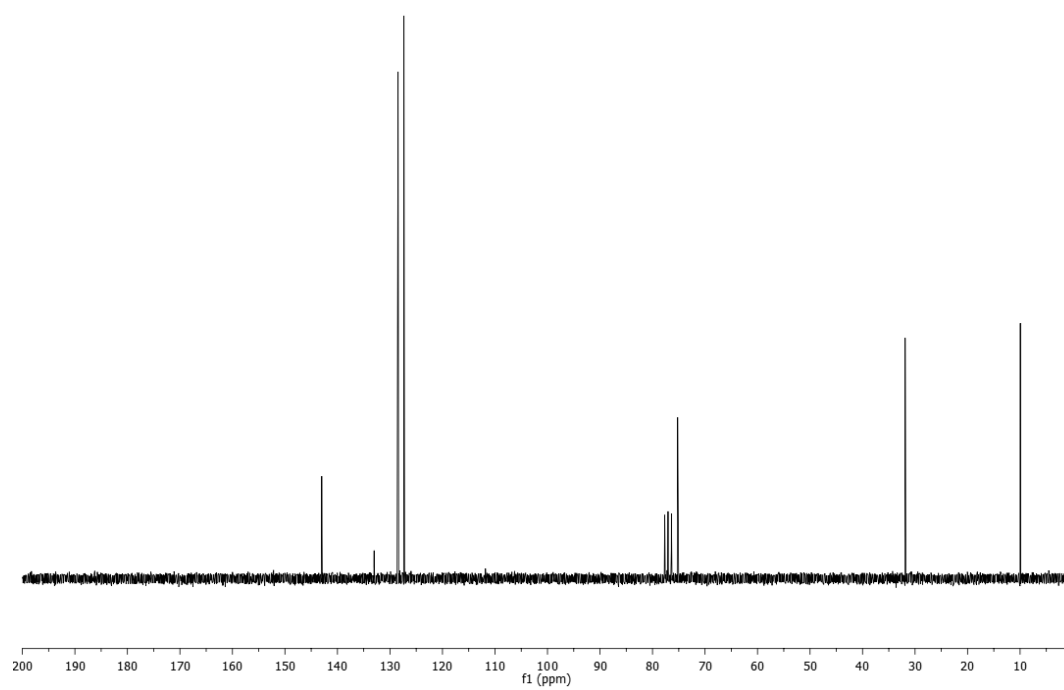
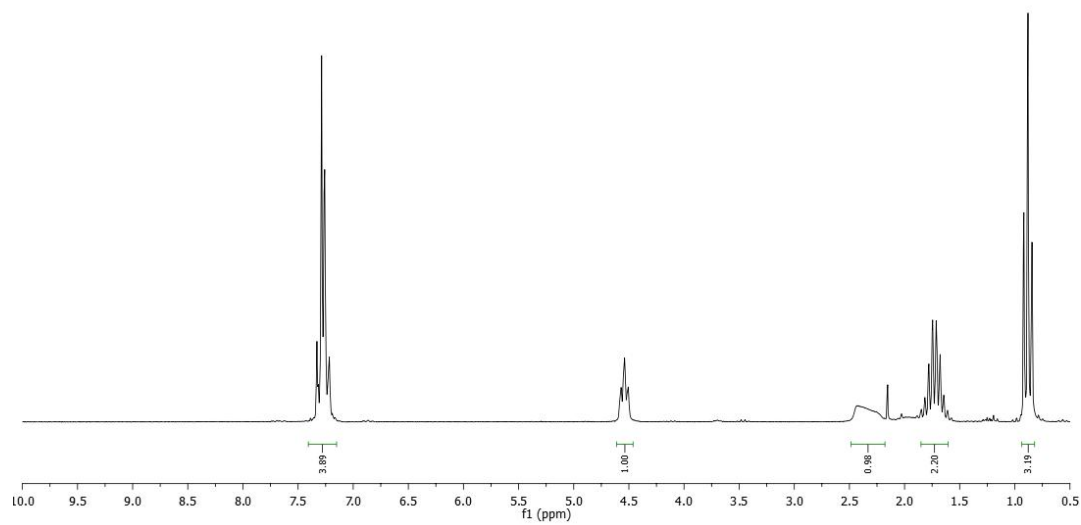
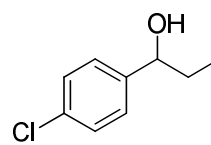
**Anexo 1 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **56****

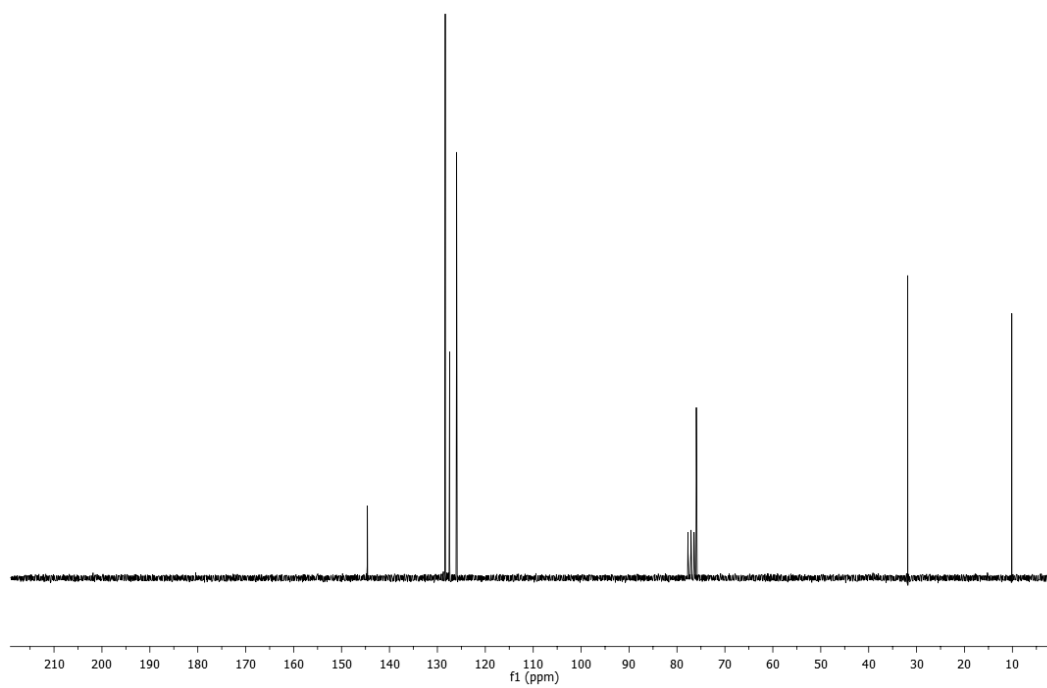
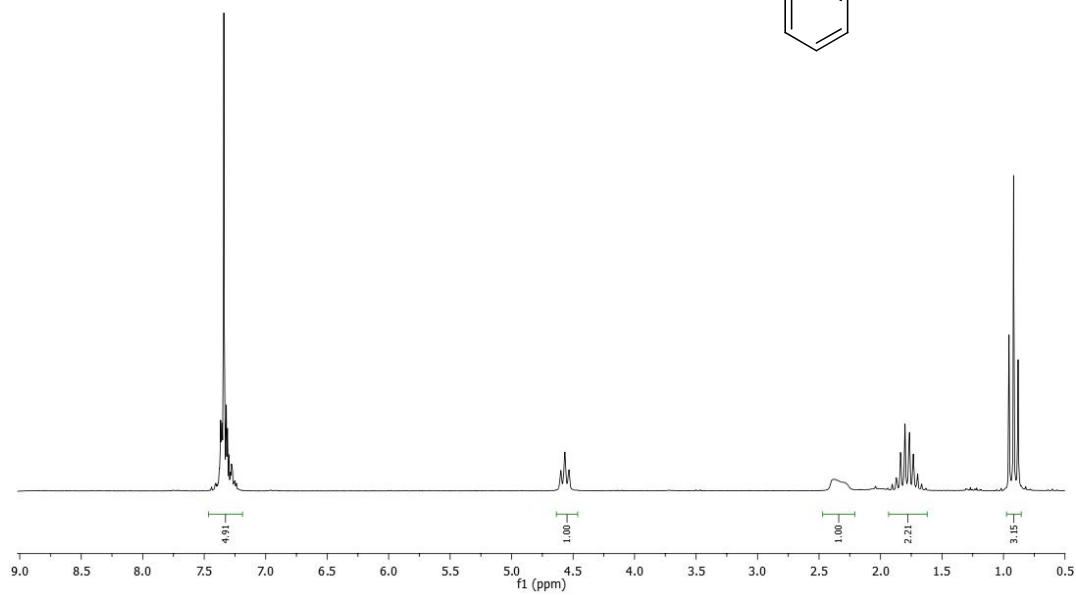
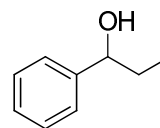
**Anexo 2 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6a****

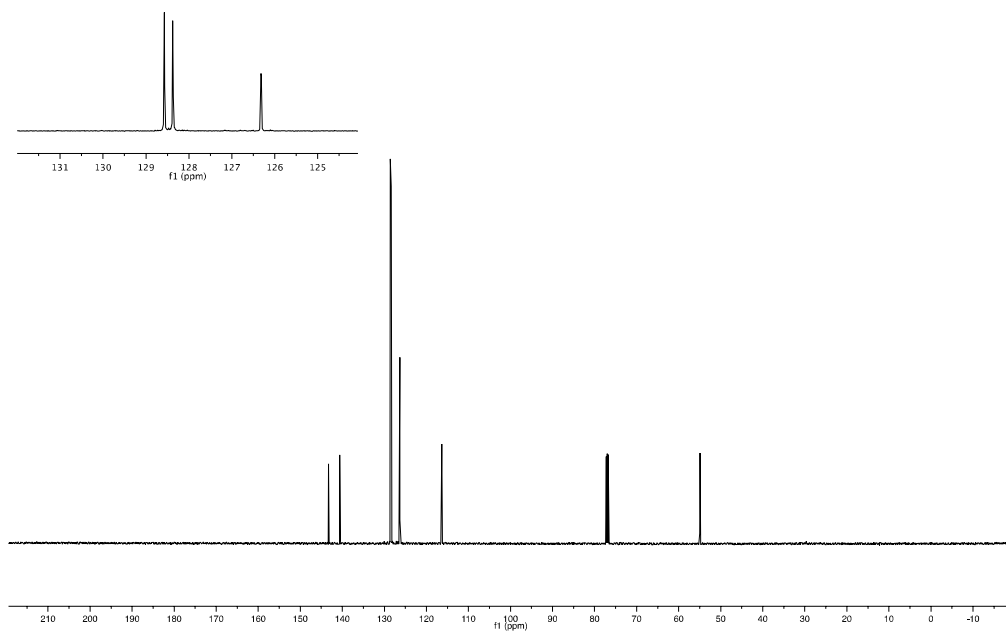
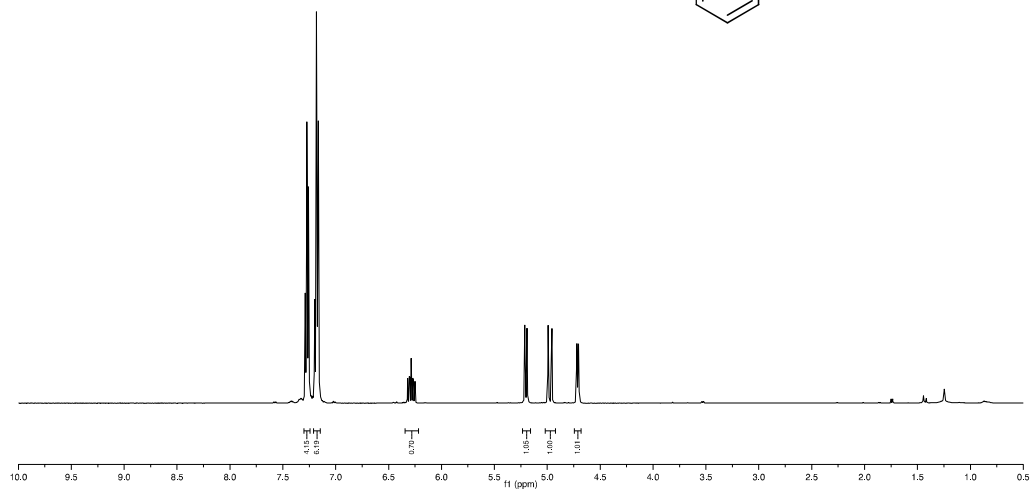
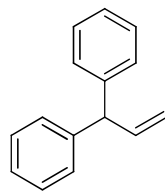
**Anexo 3 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6b****

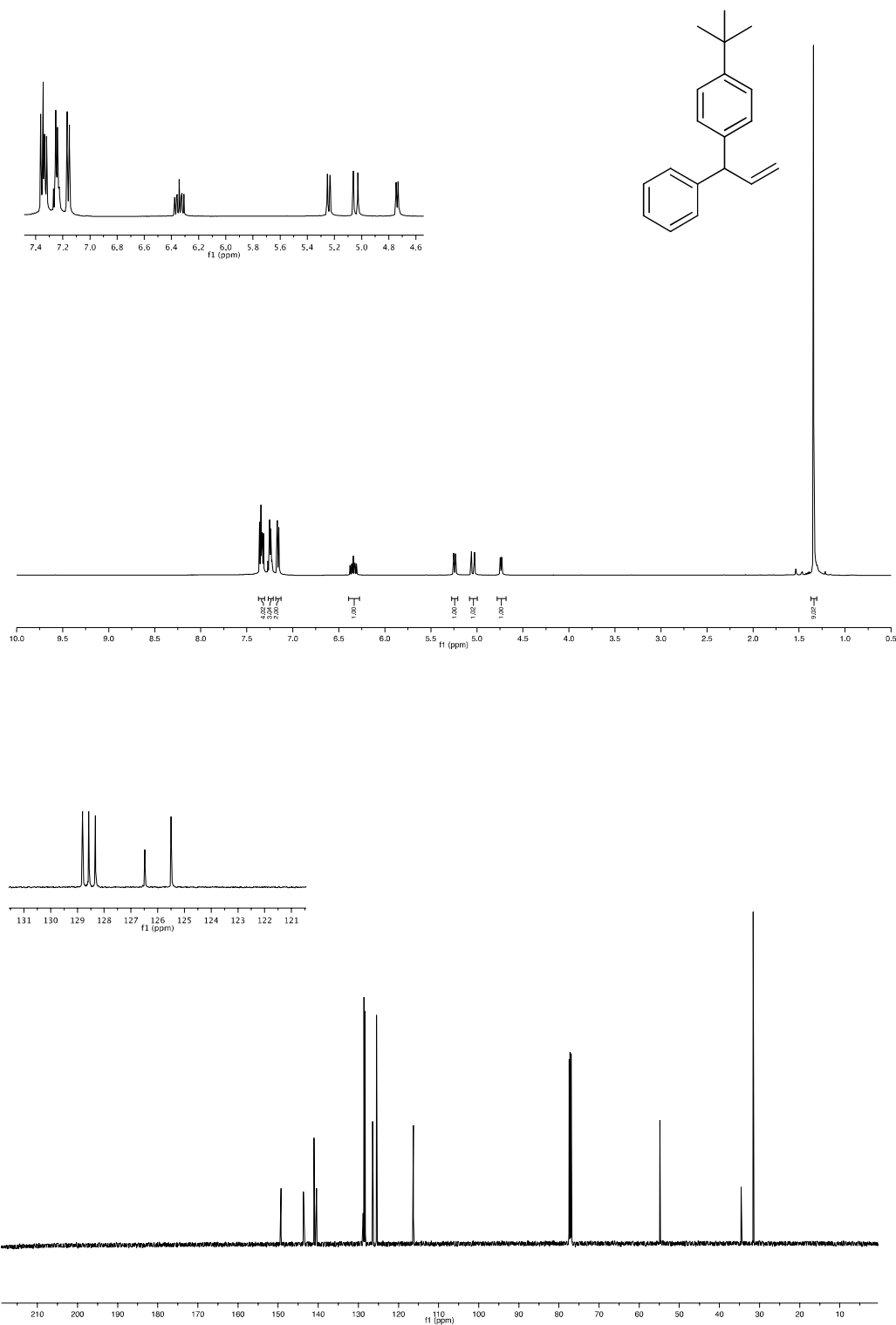
**Anexo 4 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6c****

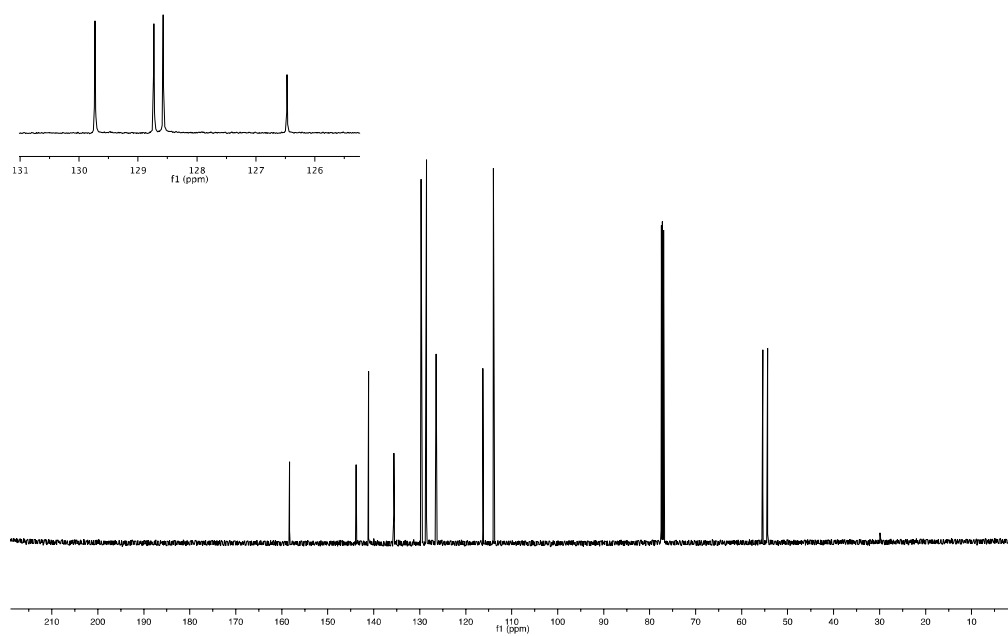
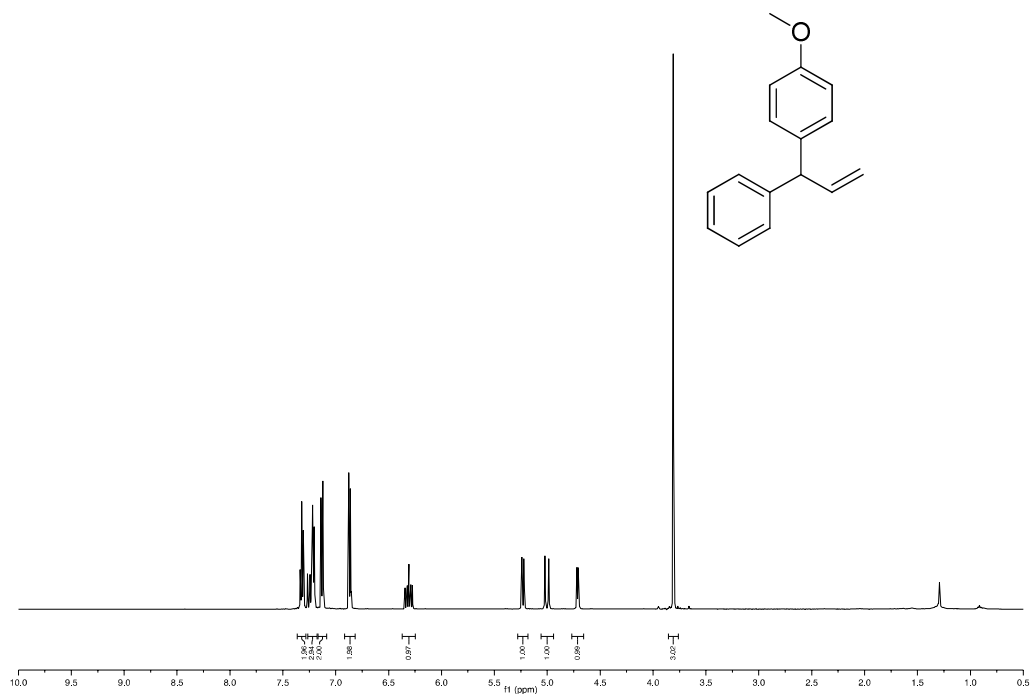


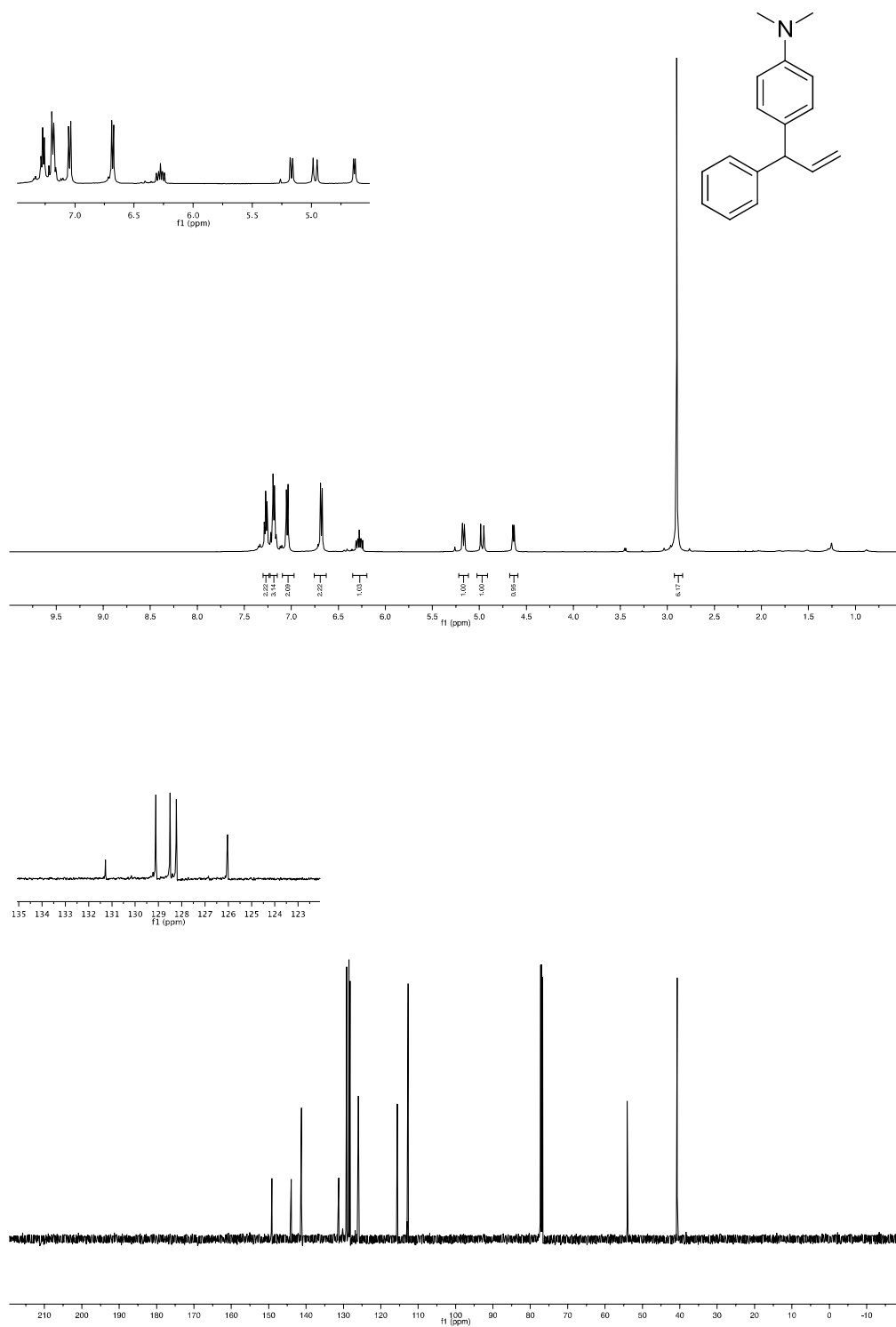
**Anexo 5 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6e****

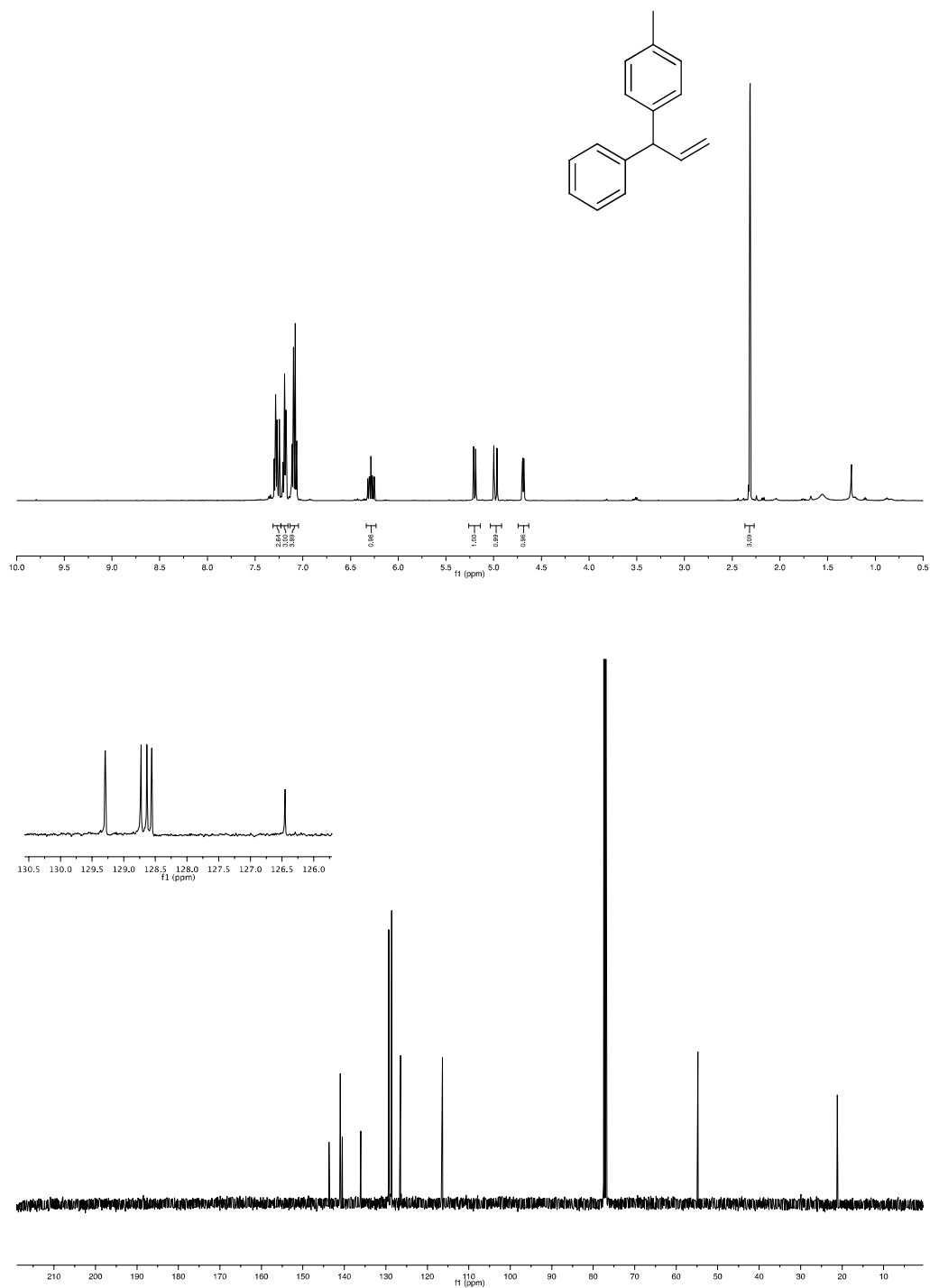
**Anexo 6 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6f****

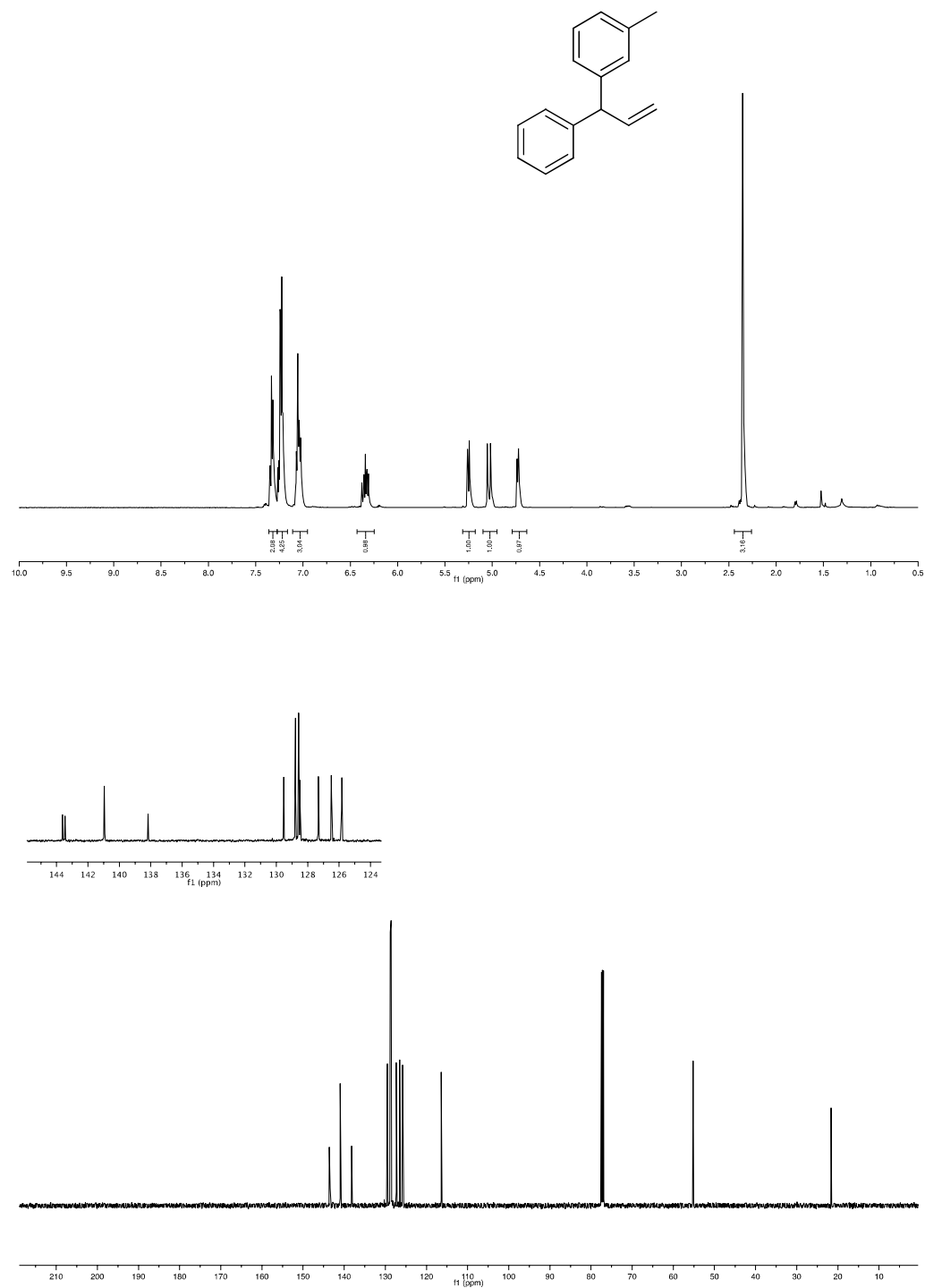
**Anexo 7 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158a****

**Anexo 8 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158b****

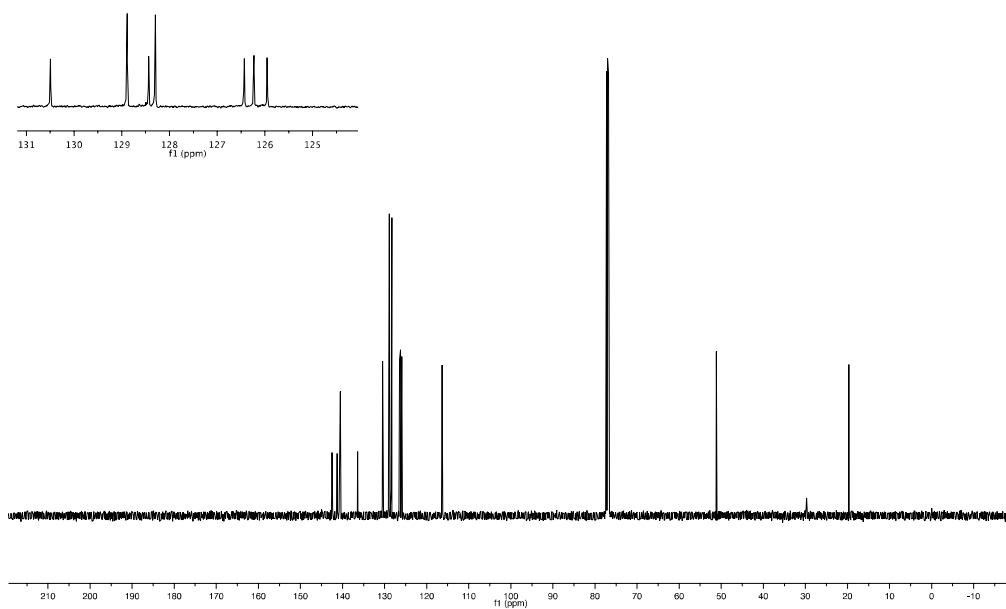
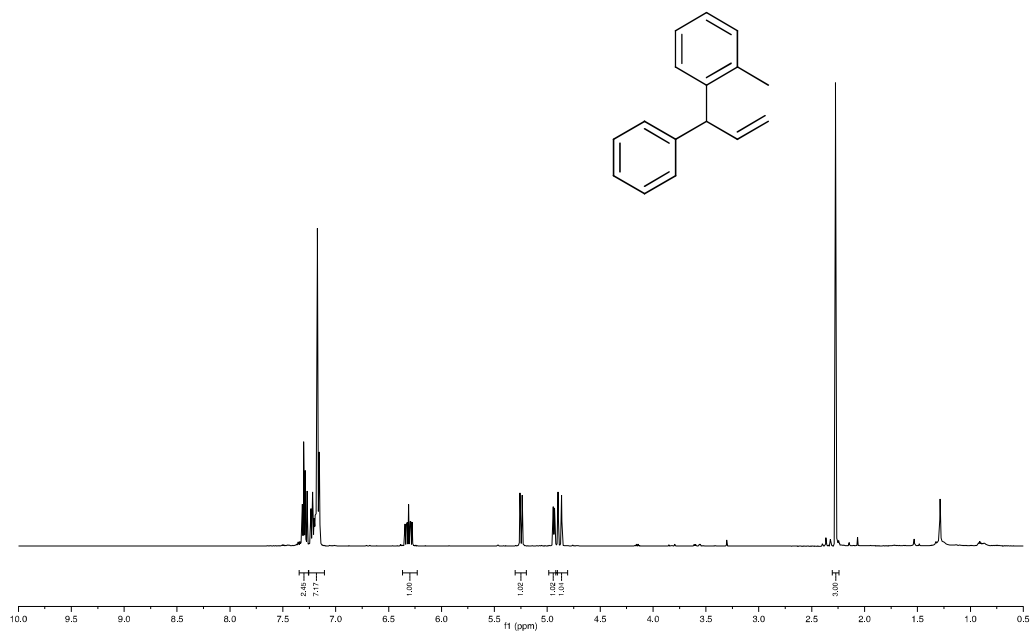
**Anexo 9 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158c****

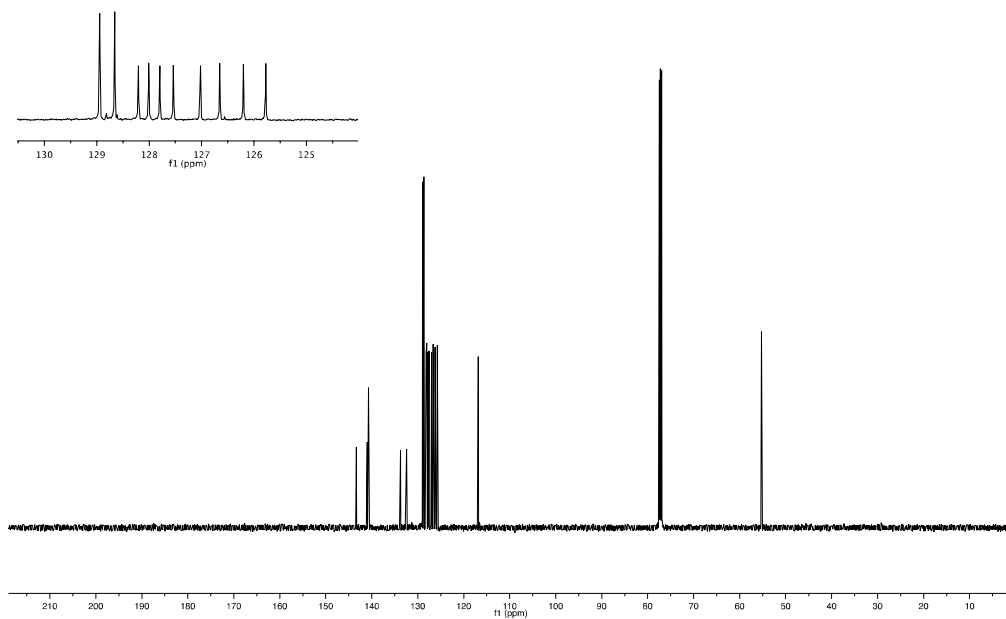
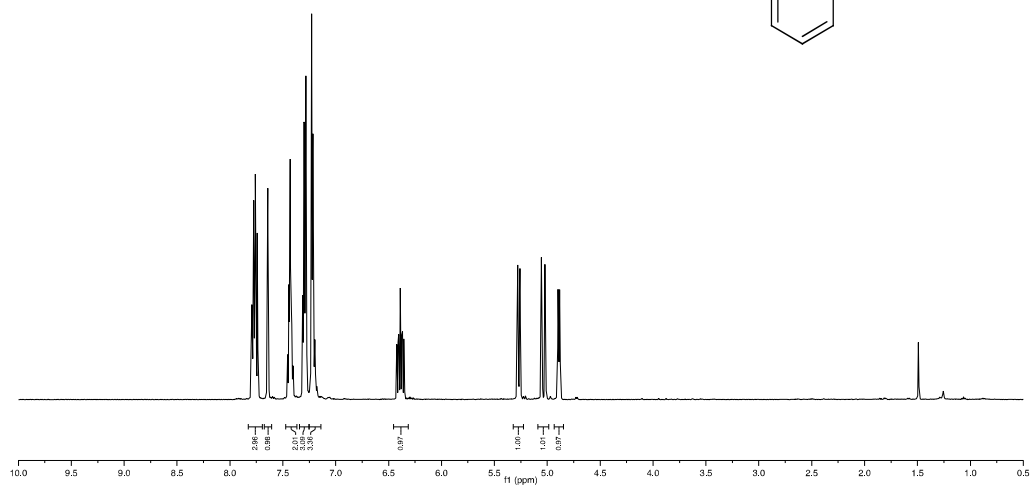
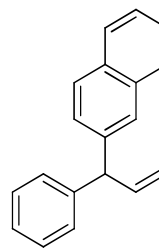


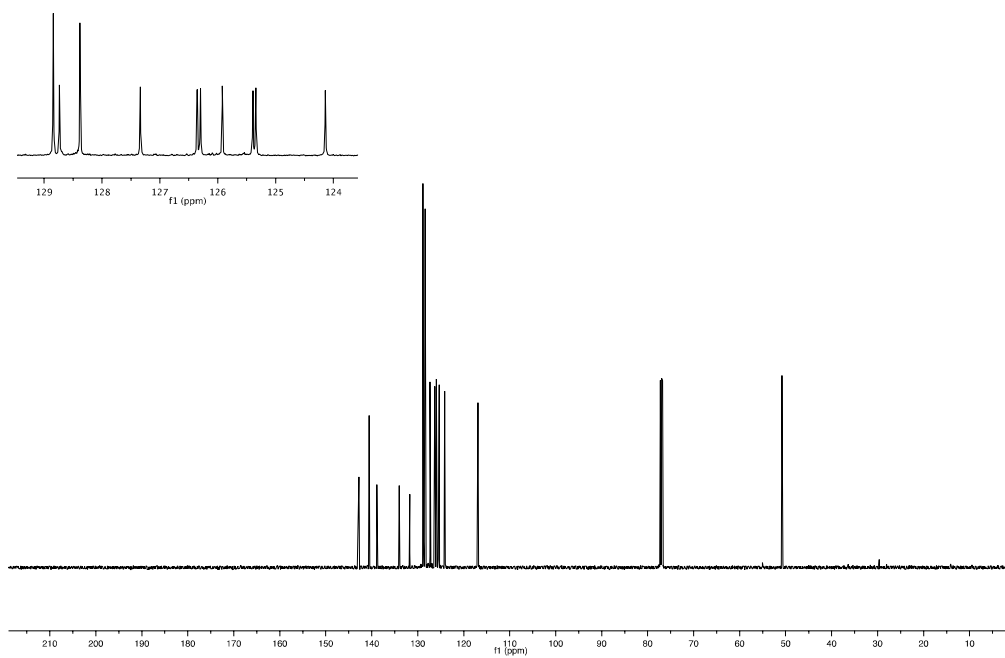
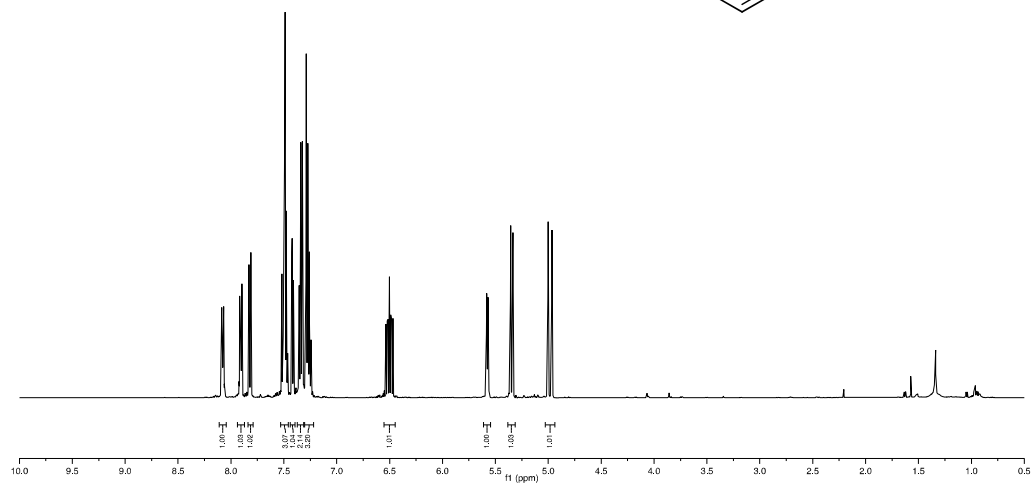
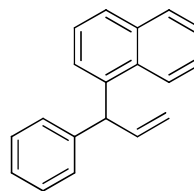
**Anexo 11 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158e****

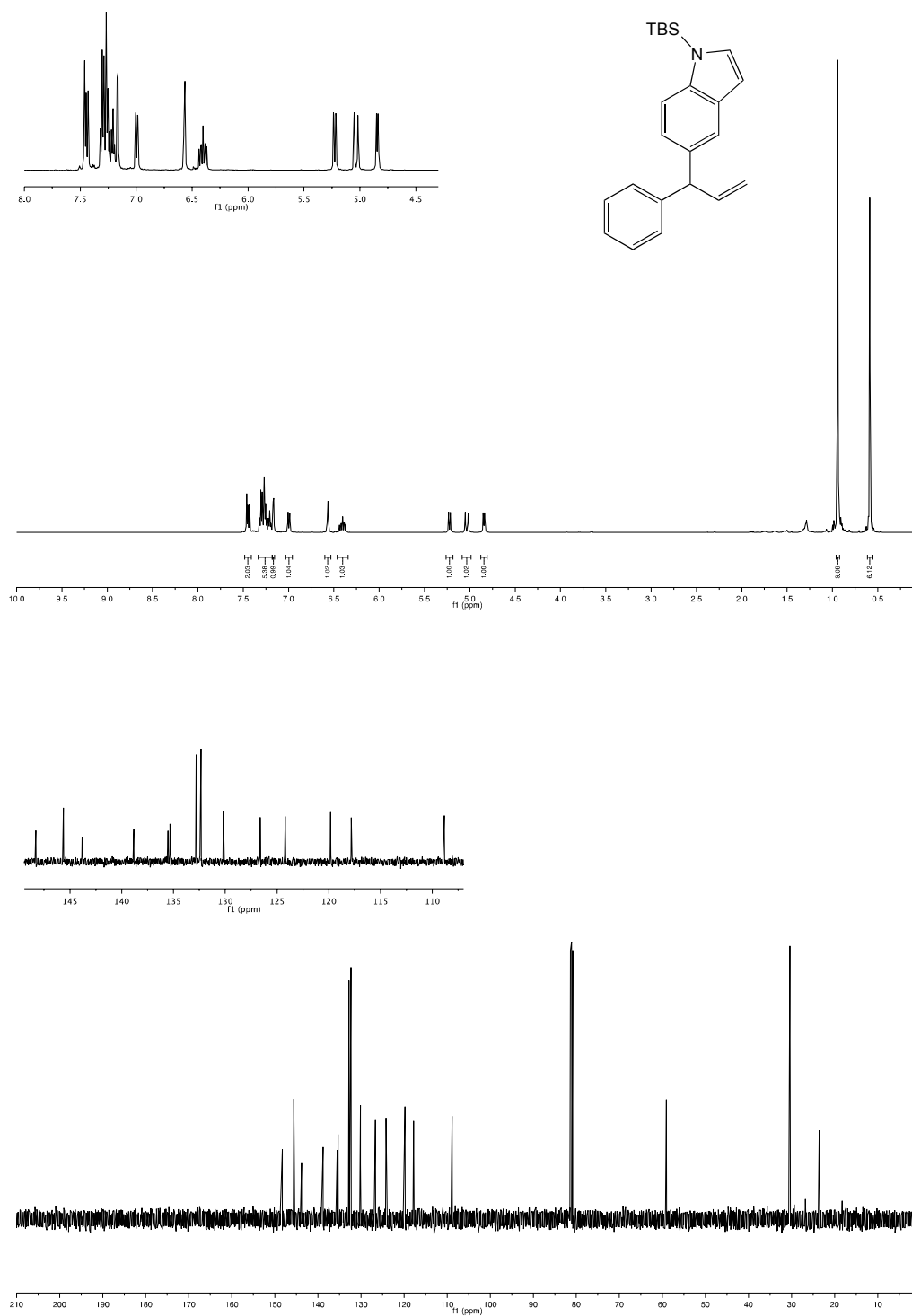
**Anexo 12 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158f****

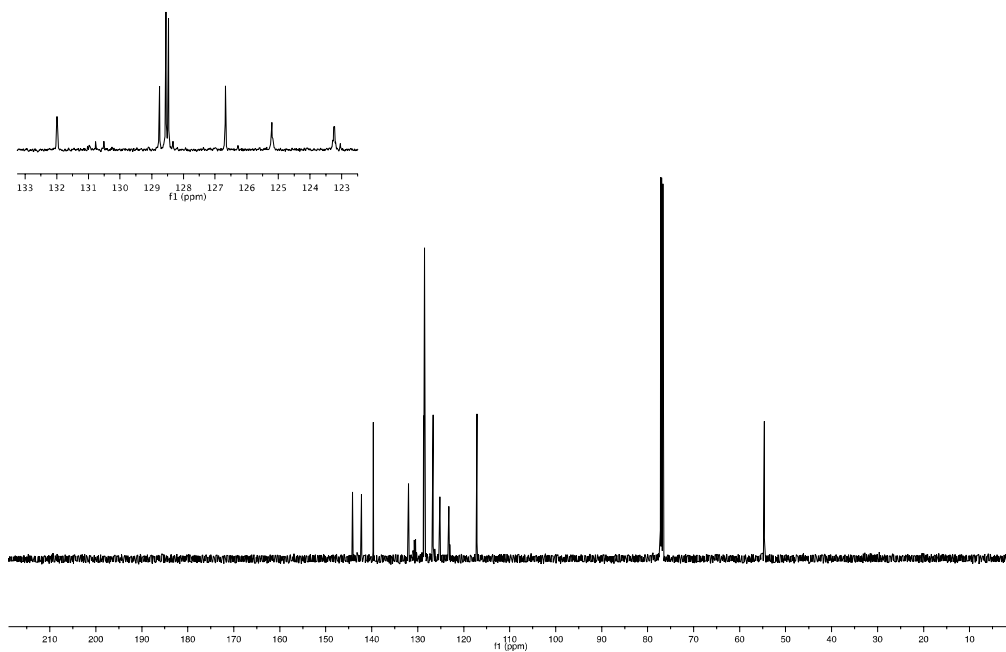
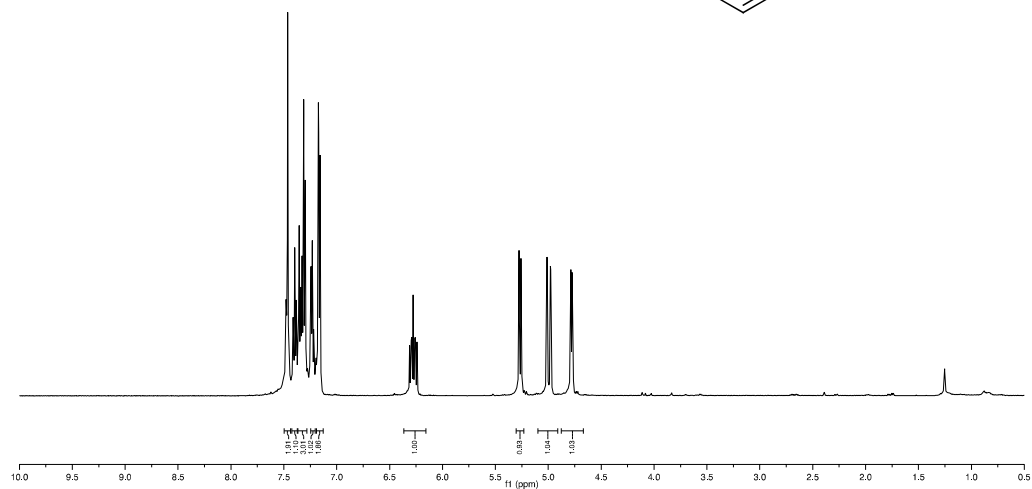
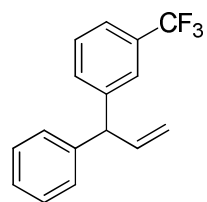


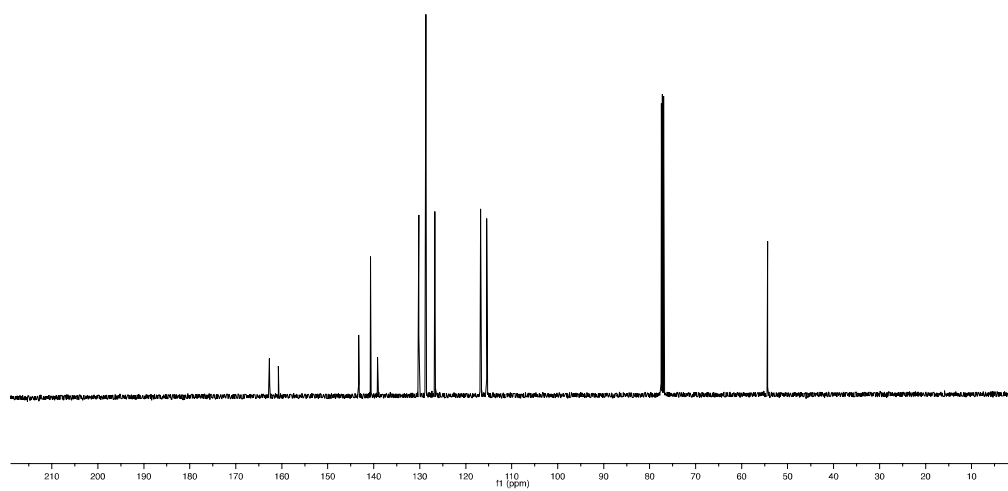
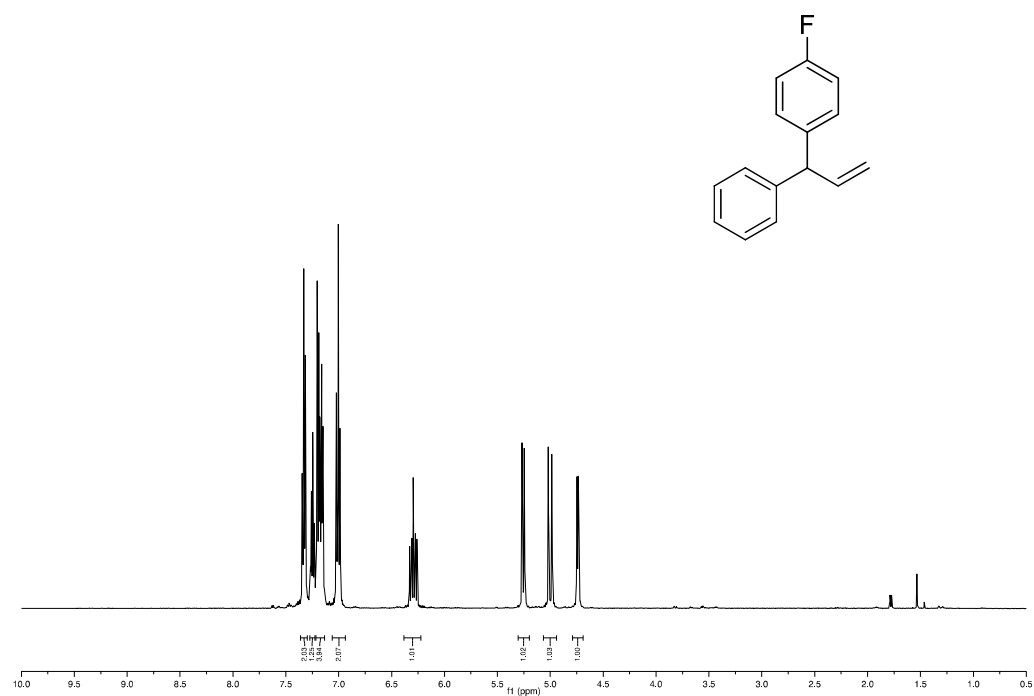
**Anexo 13 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158g****

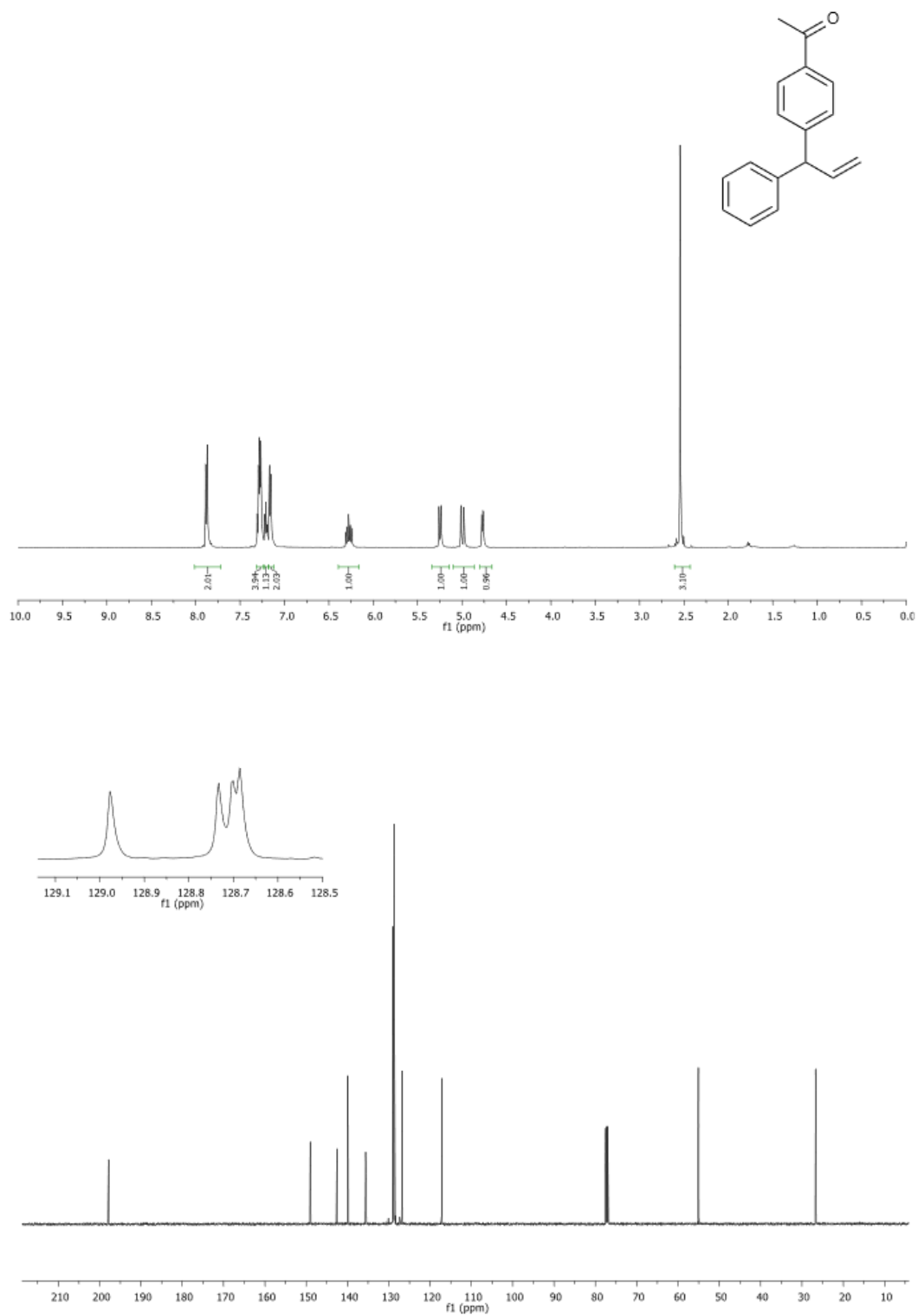
**Anexo 14 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158h****

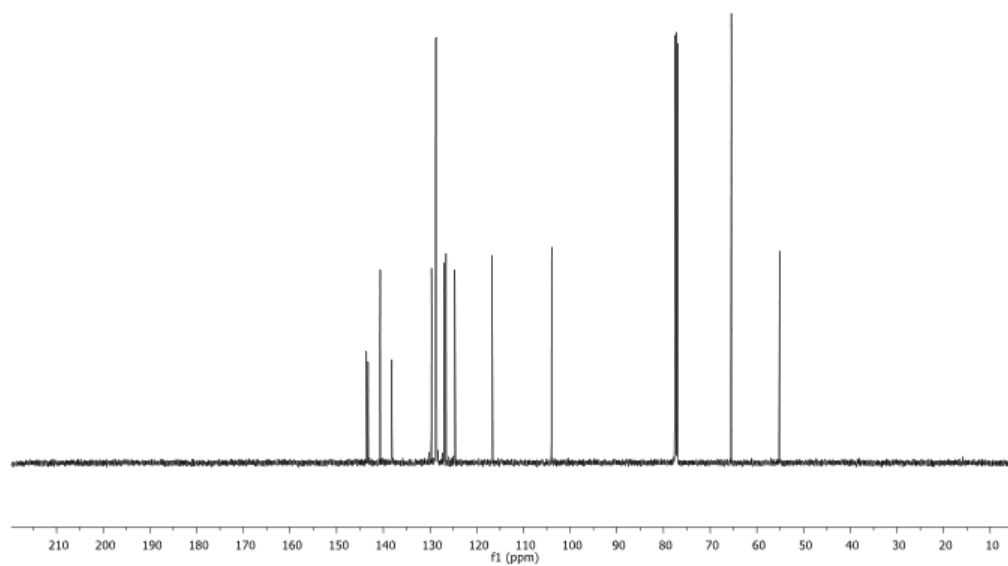
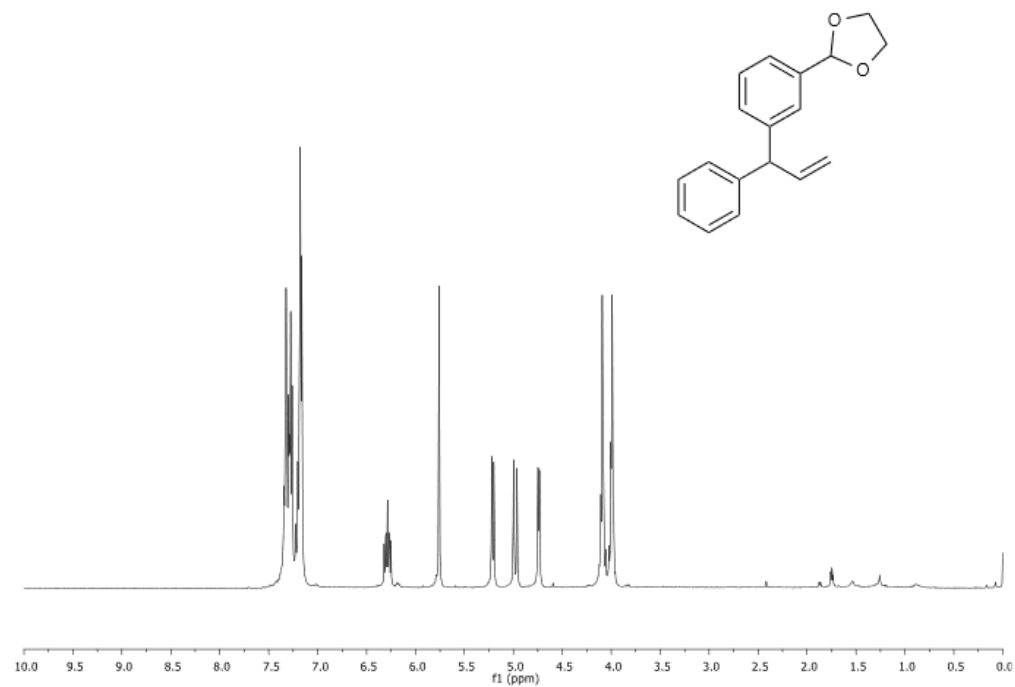
**Anexo 15 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158i****

**Anexo 16 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158j****

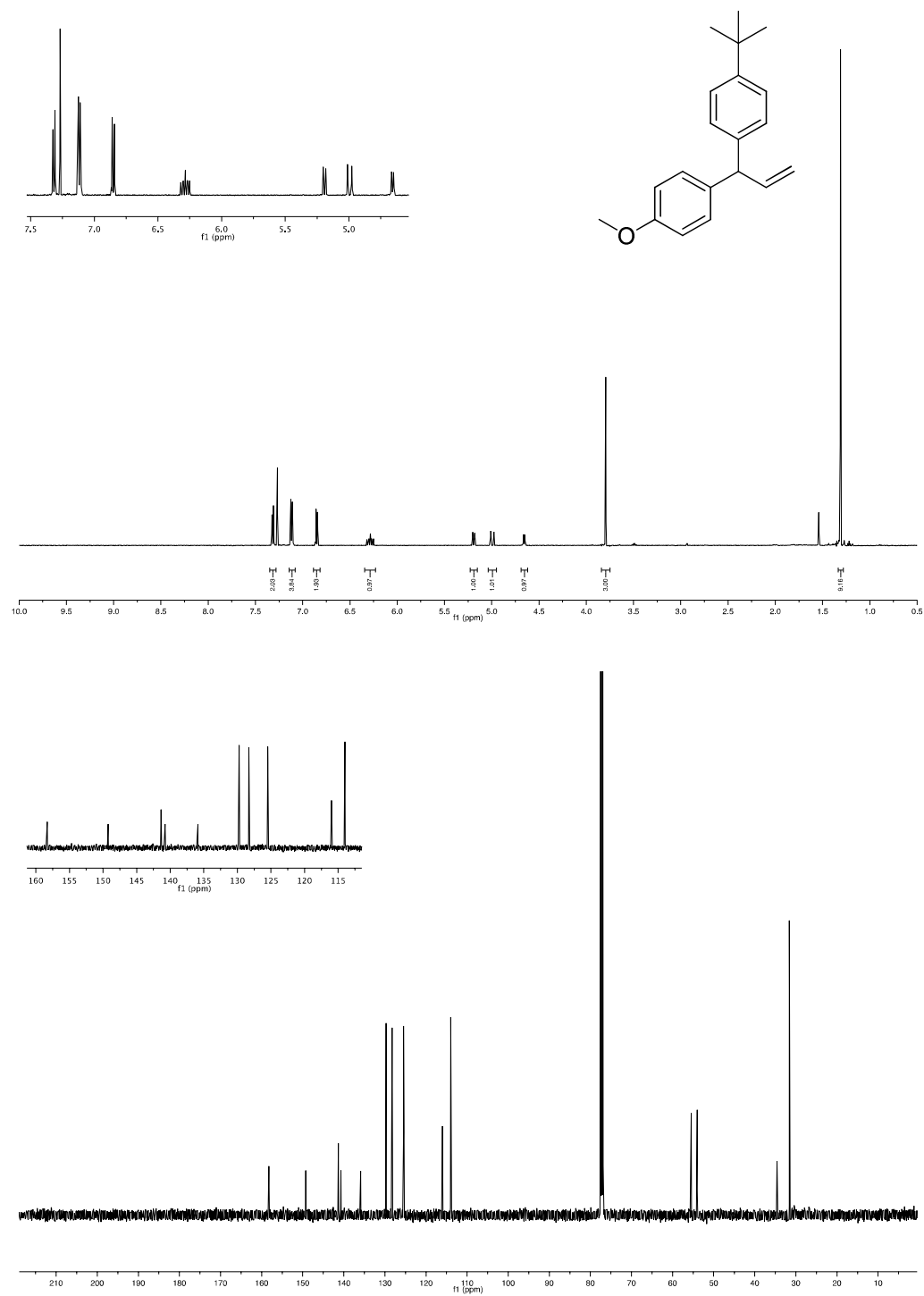
**Anexo 17 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158k****

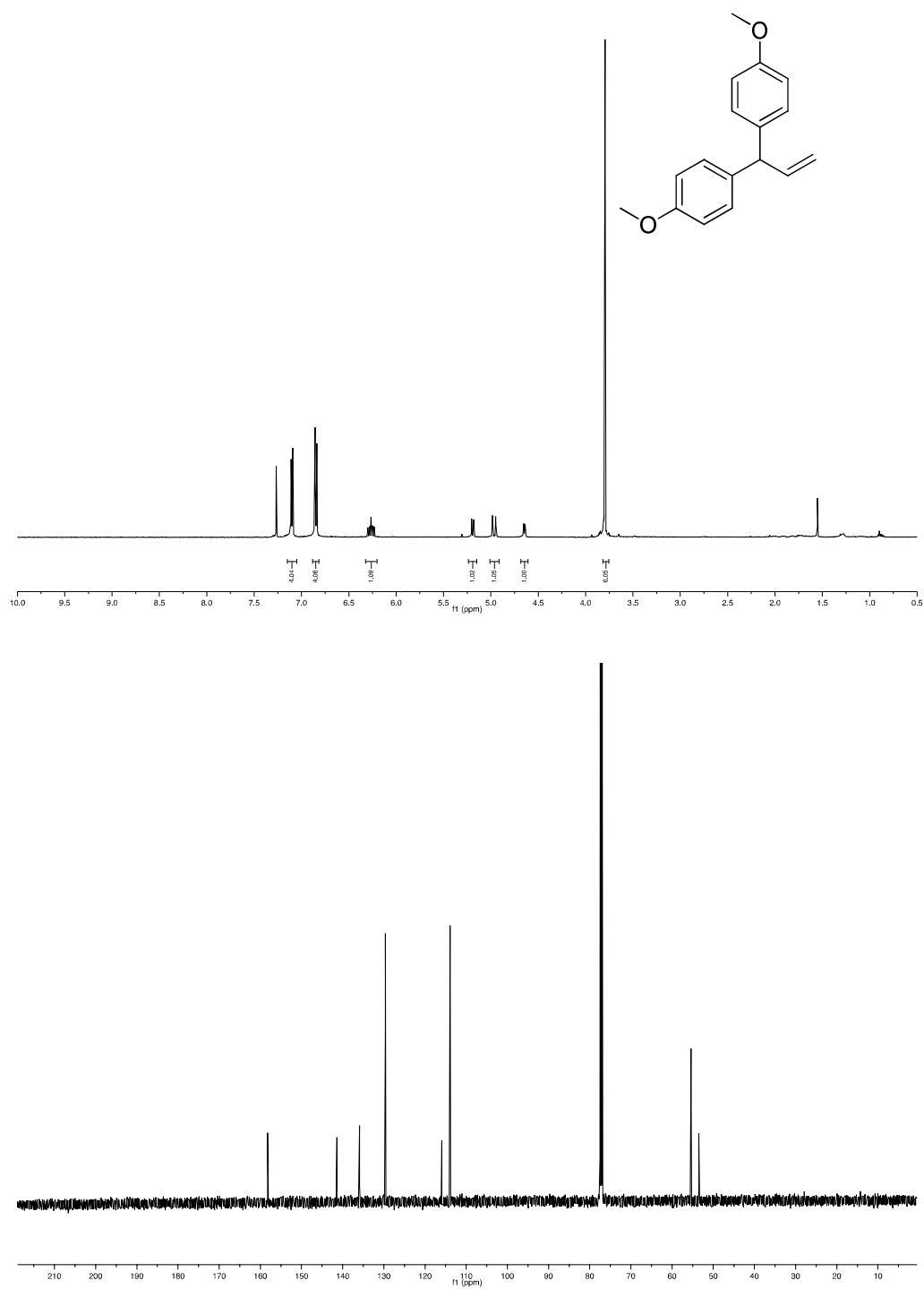
**Anexo 18 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158I****

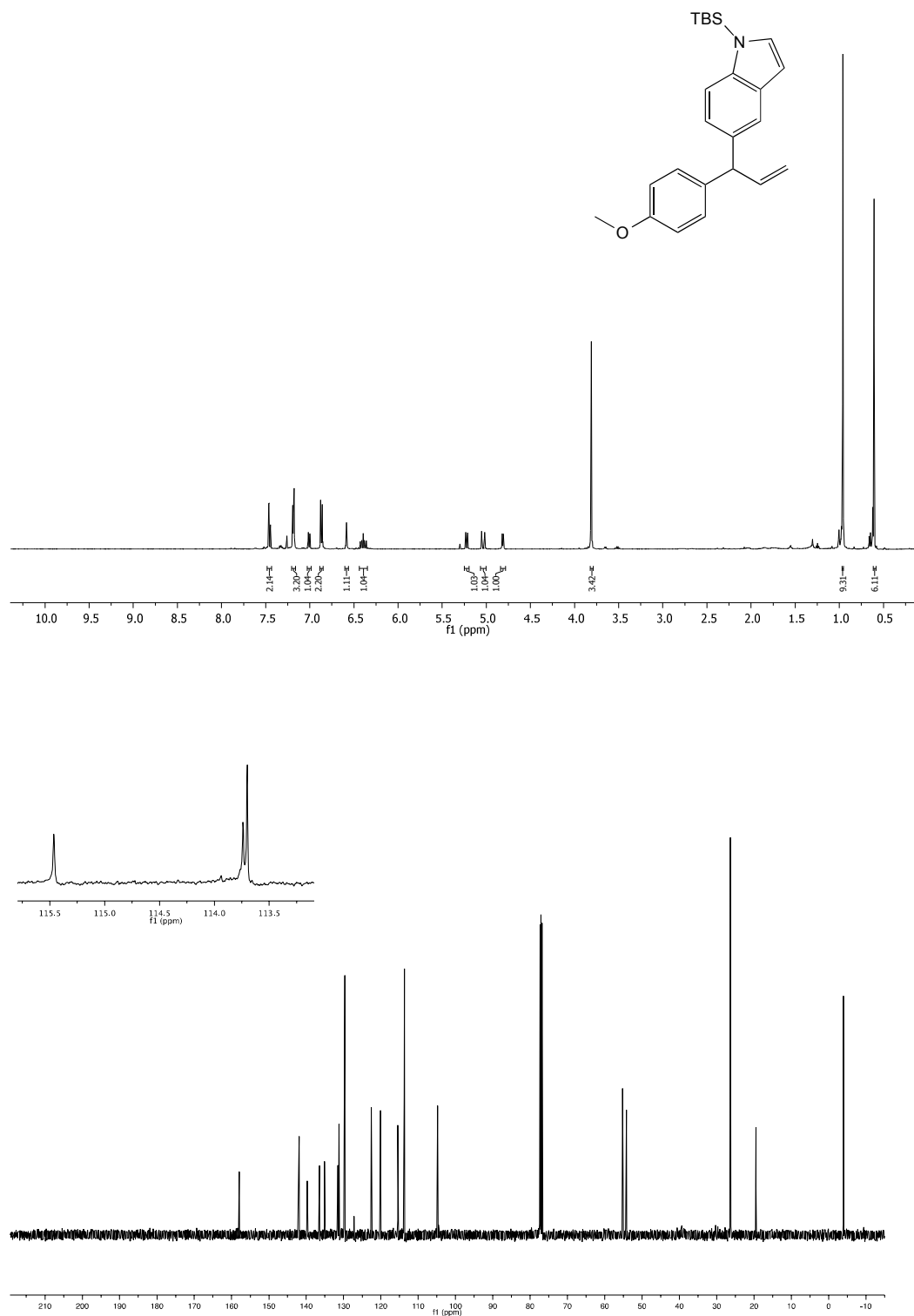
**Anexo 19 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158m****

**Anexo 20 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158n****

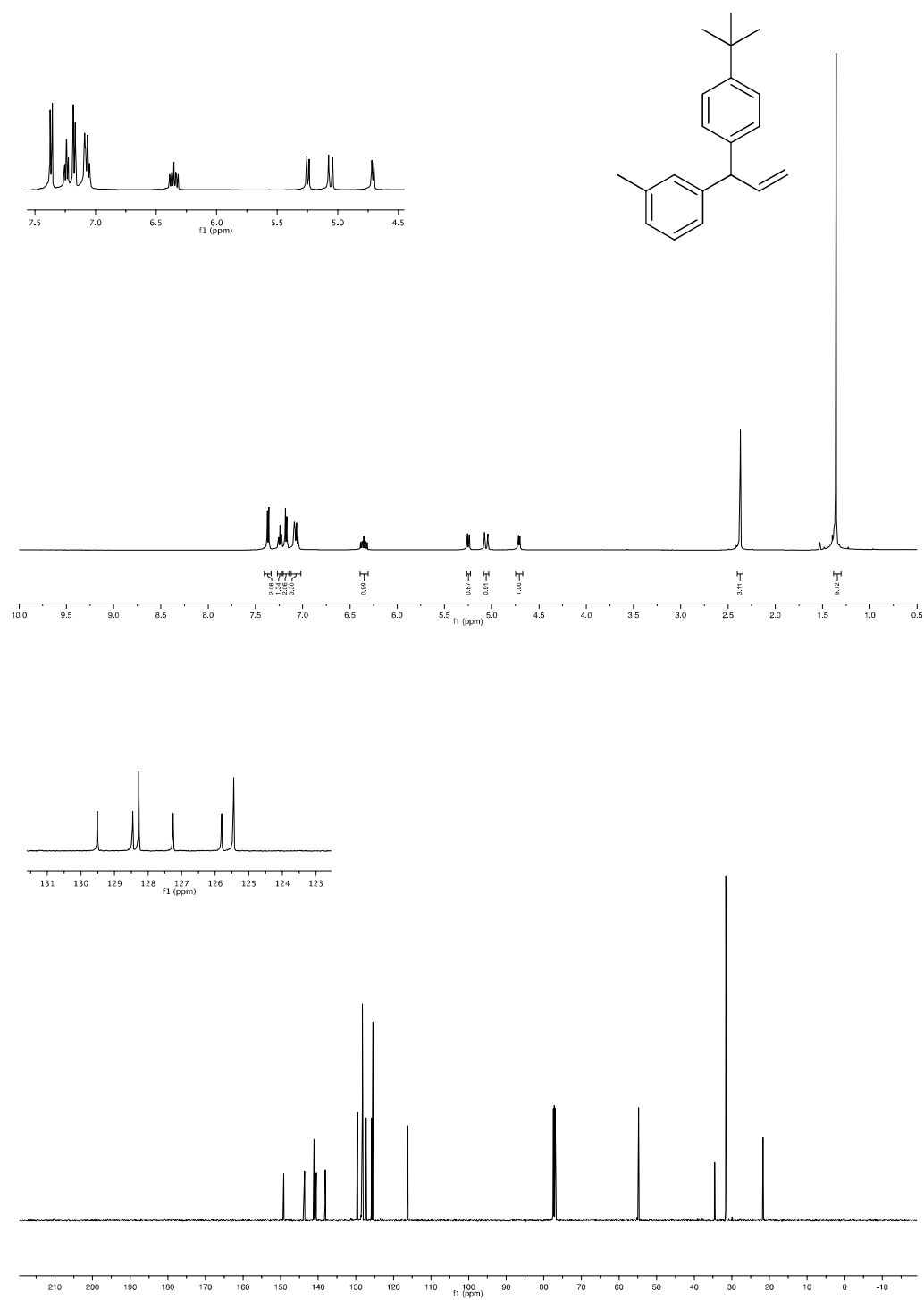


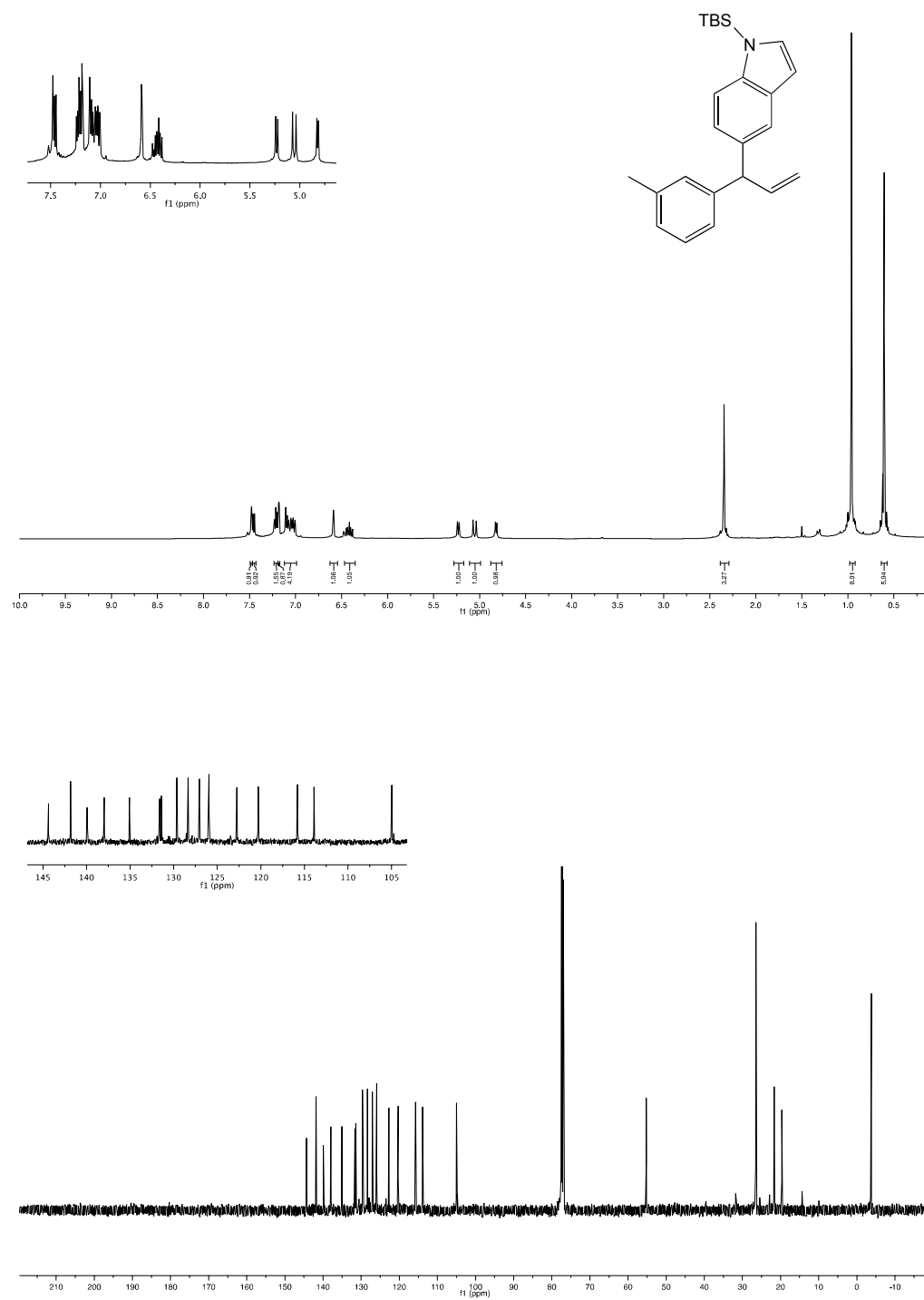
**Anexo 21 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158o****

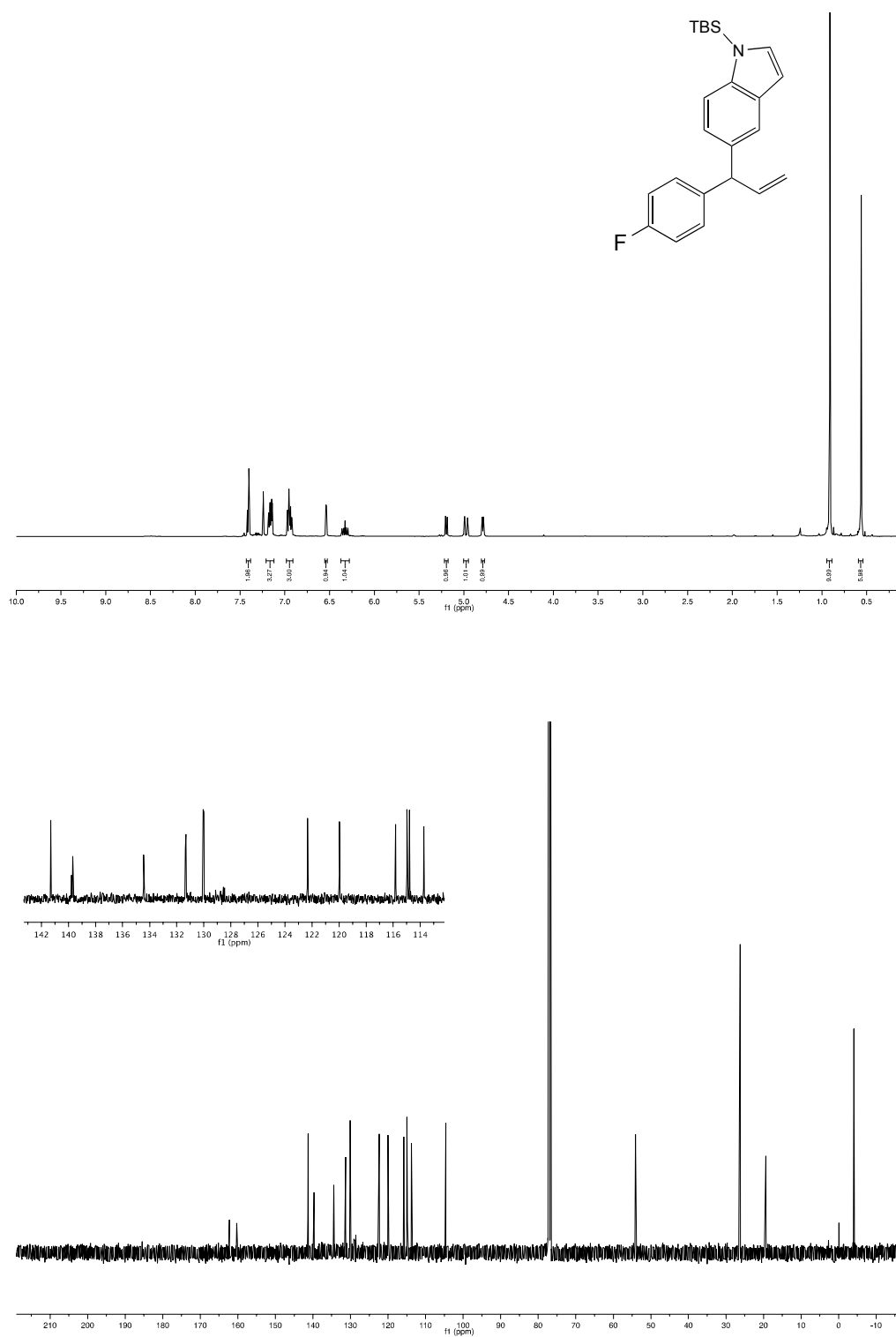
**Anexo 22 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158p****

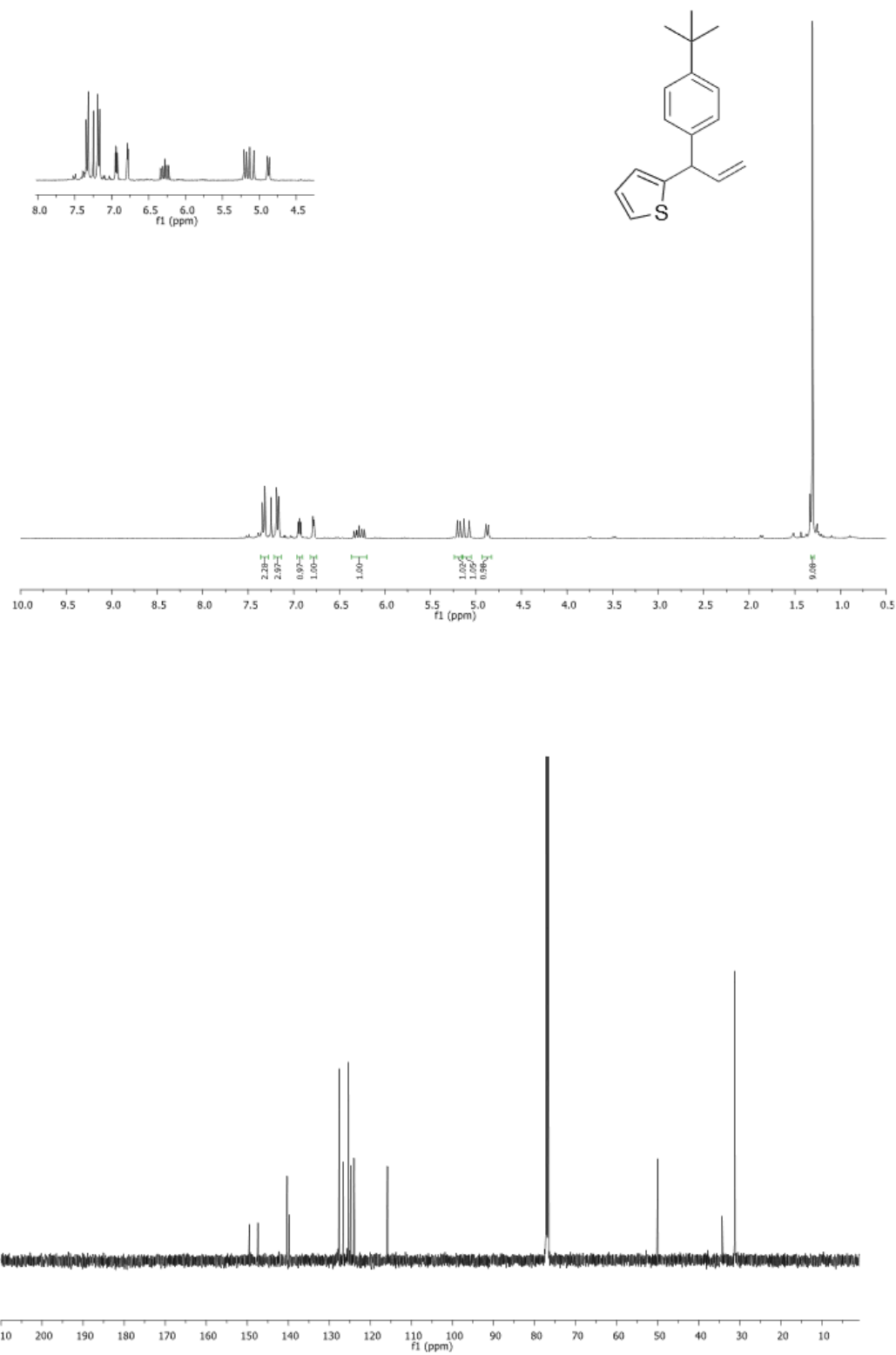
**Anexo 23 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158q****

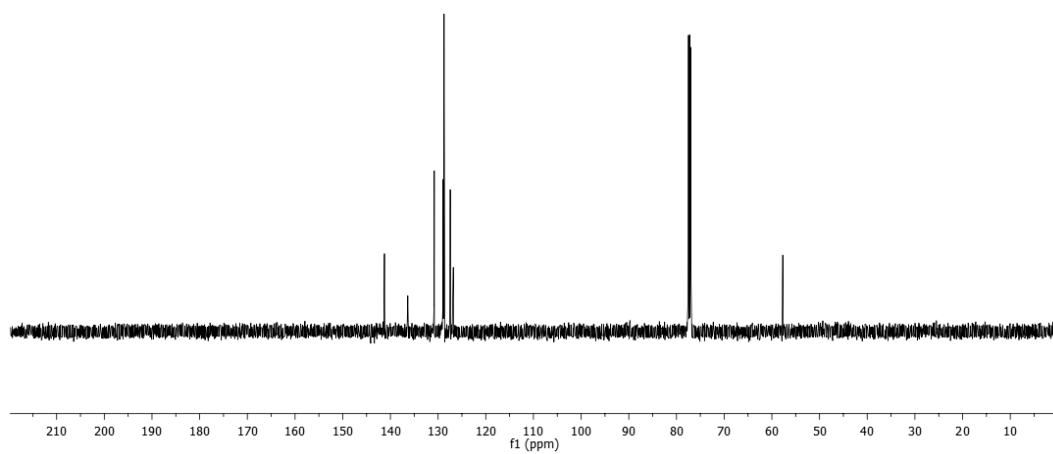
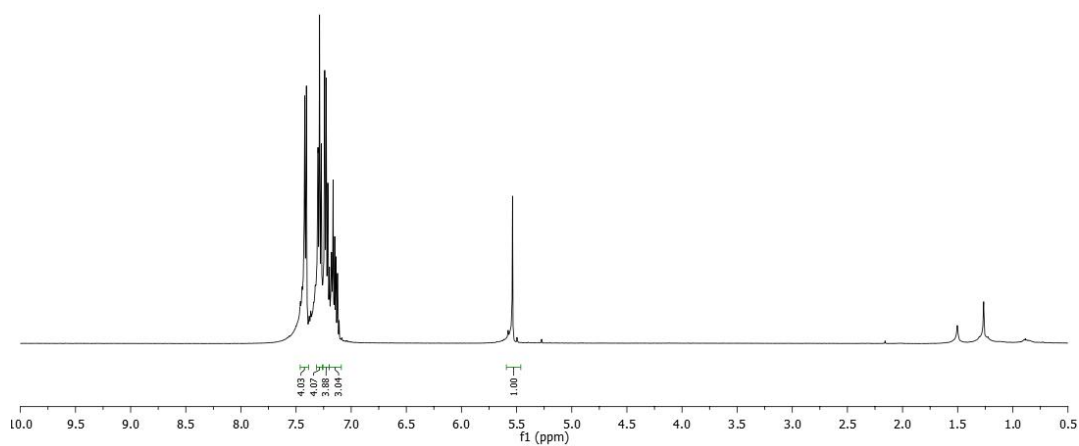
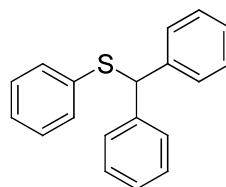
**Anexo 24 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158r****



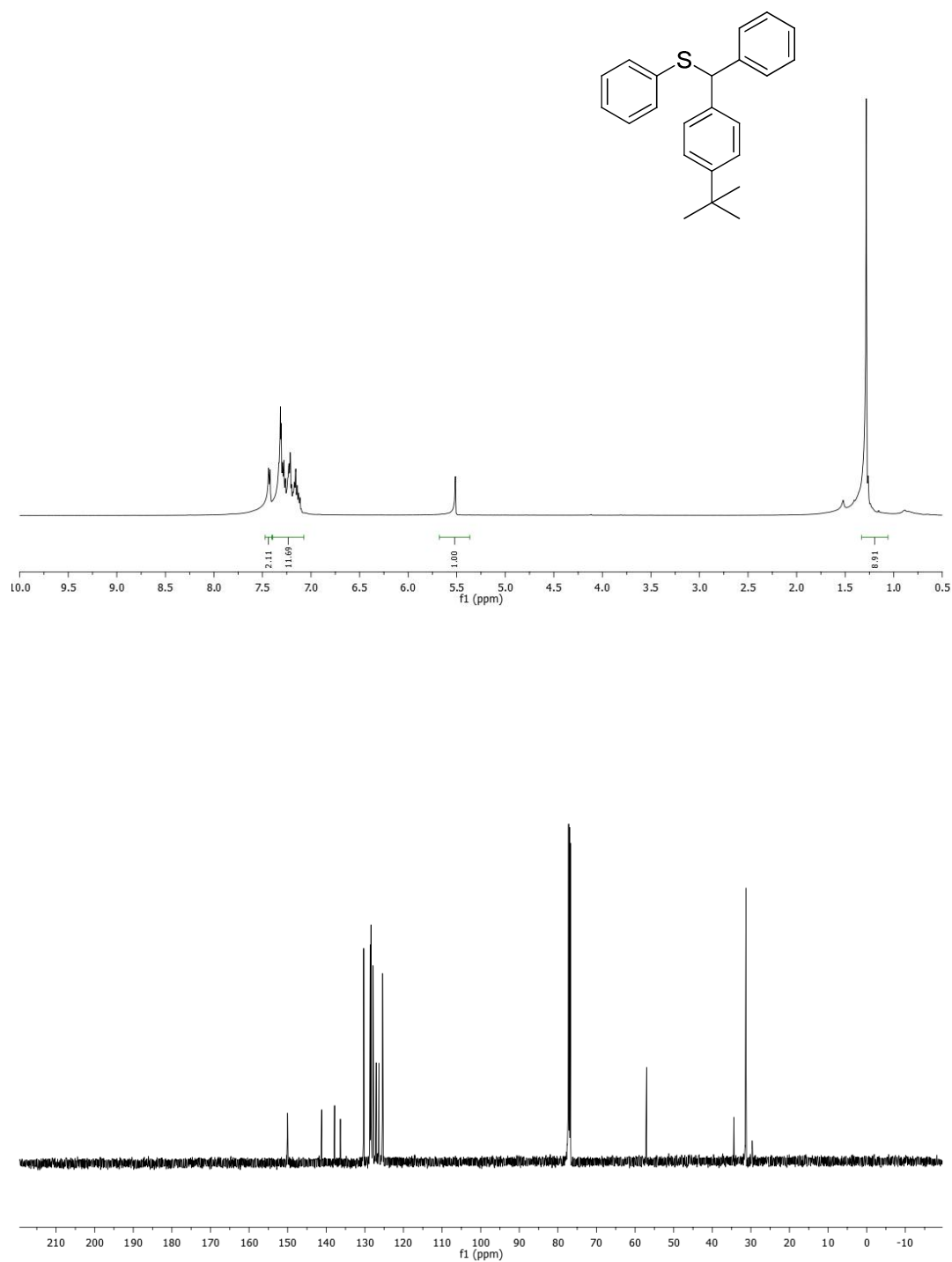
**Anexo 25 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158s****

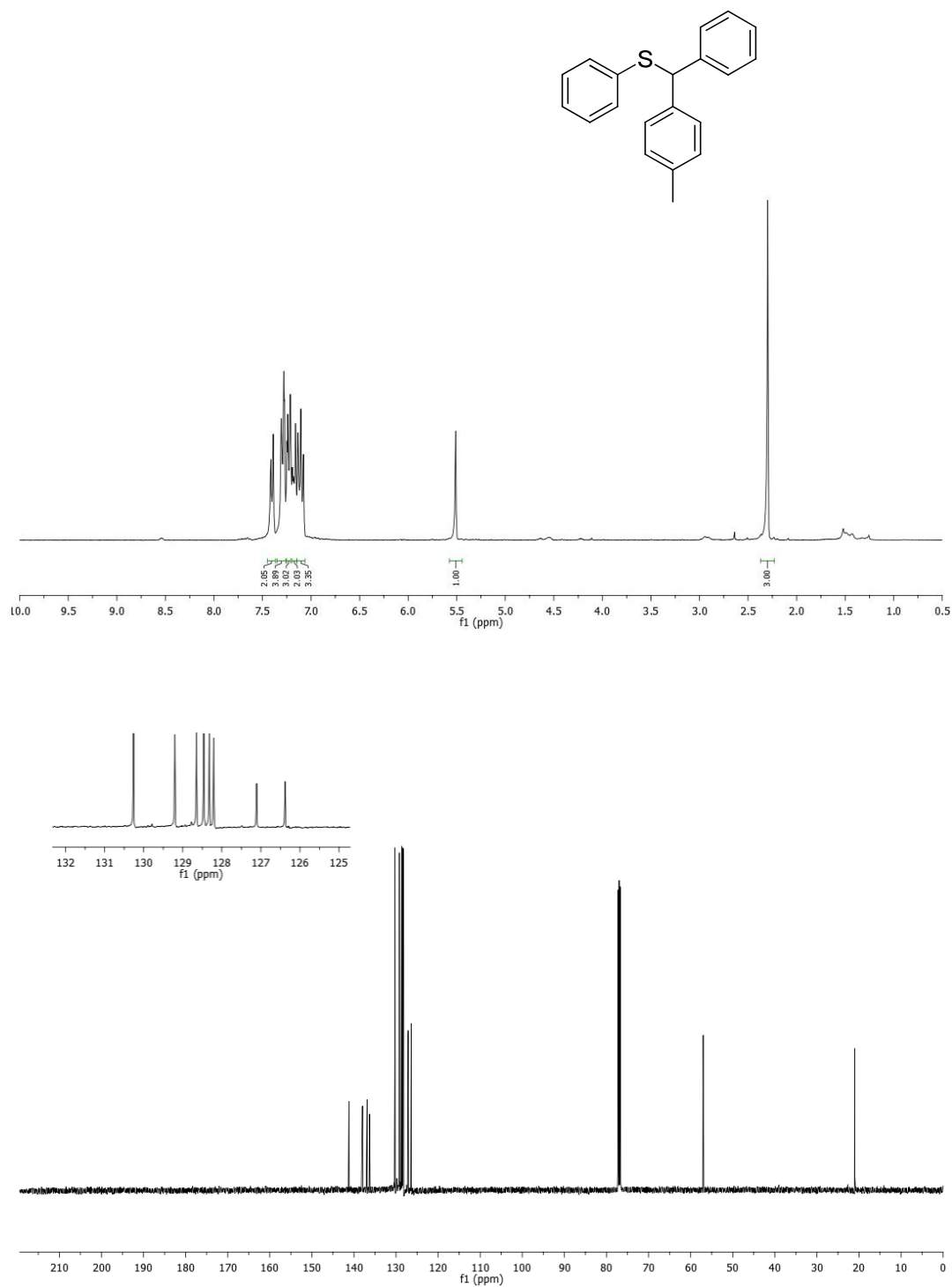
**Anexo 26 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158t****

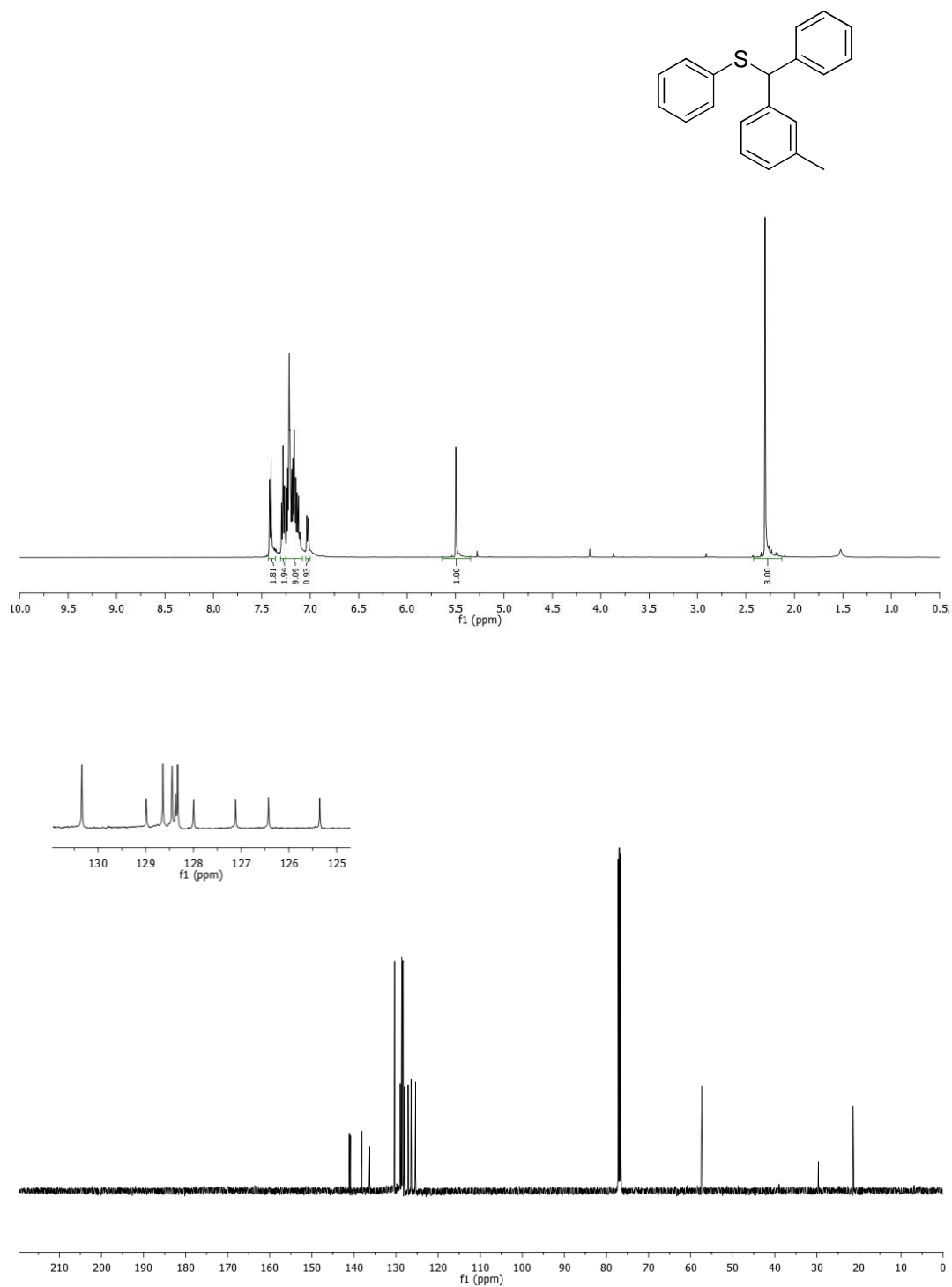
**Anexo 27 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **158u****

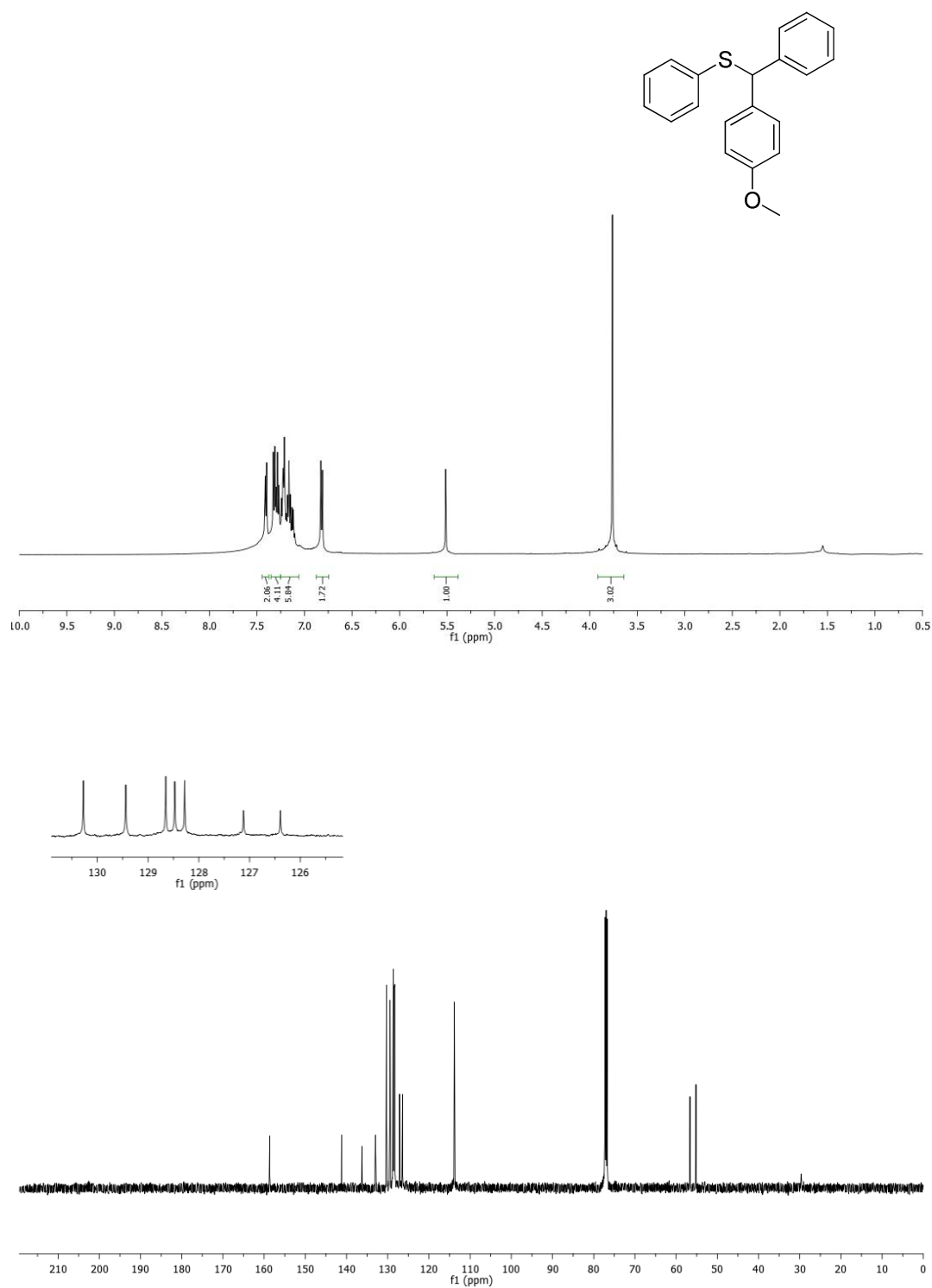
**Anexo 28 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168a****

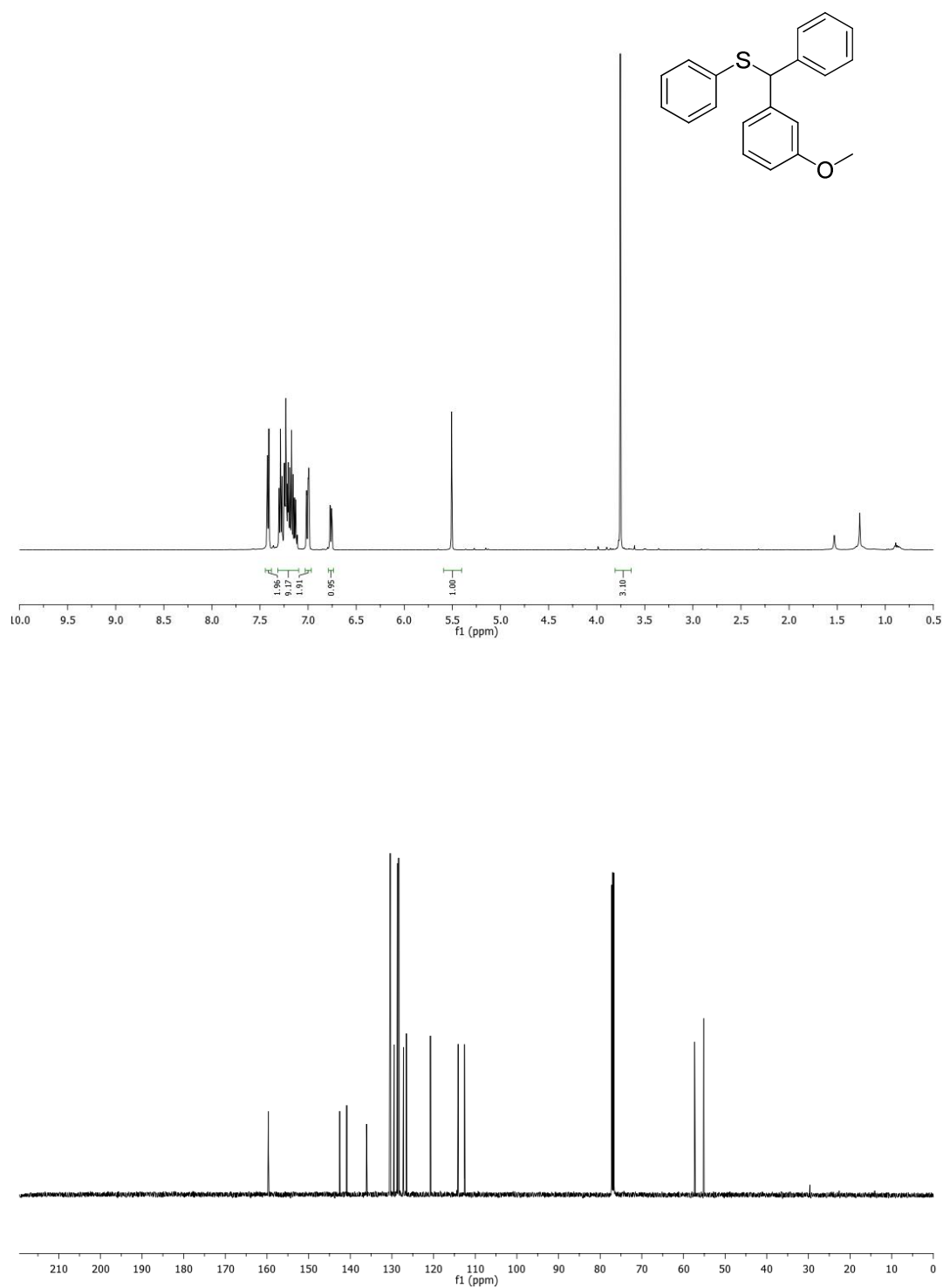


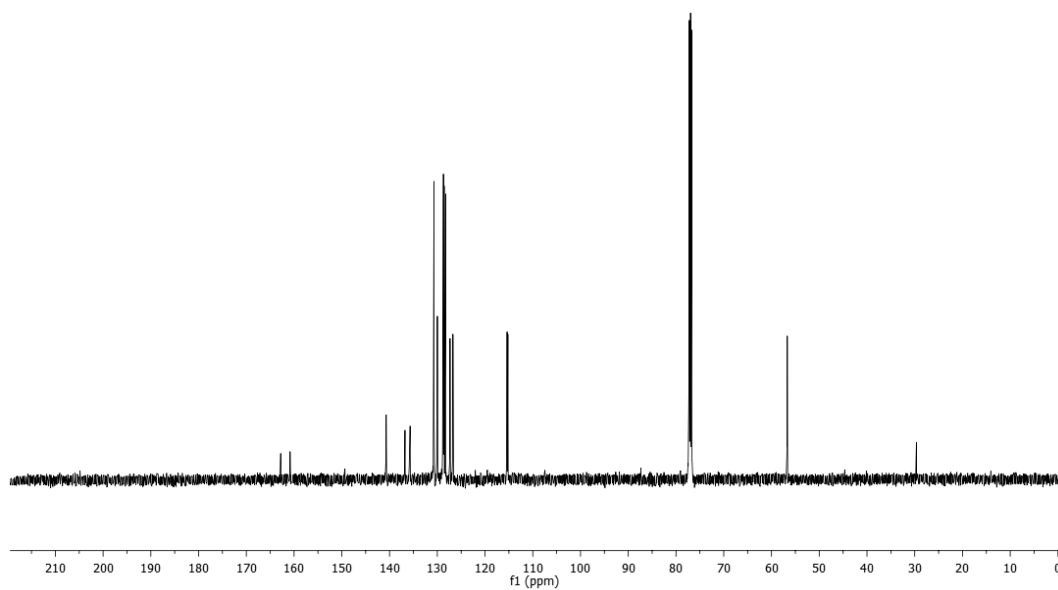
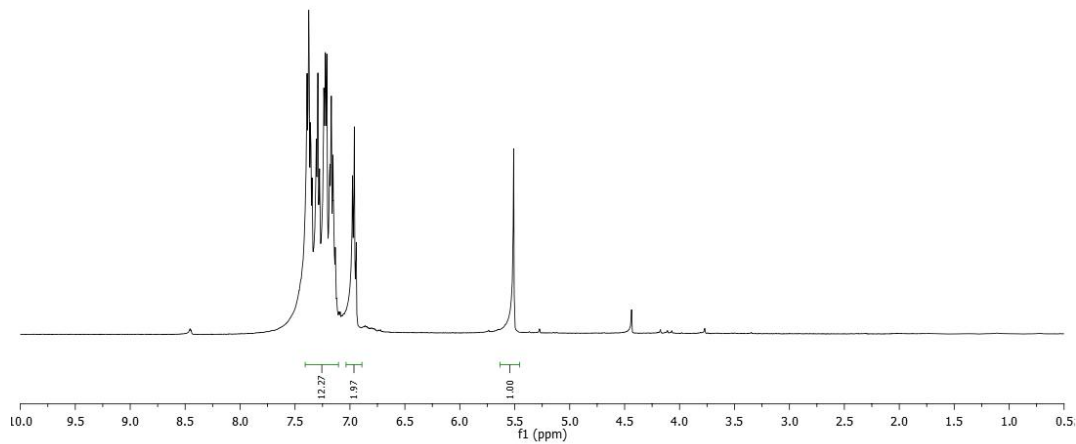
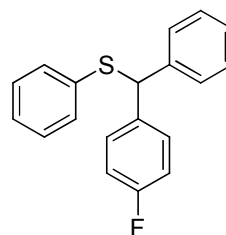
**Anexo 29 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168b****

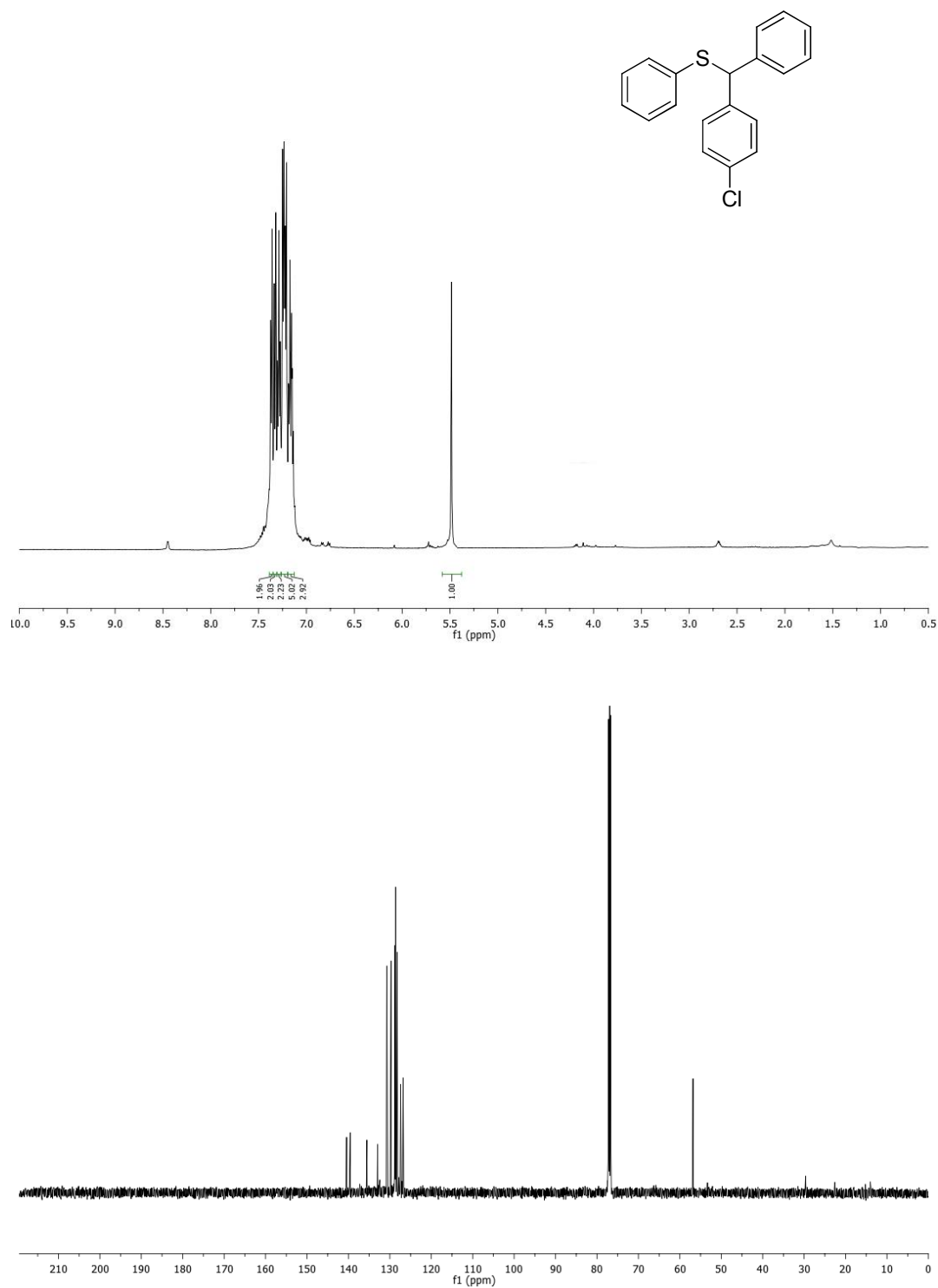
**Anexo 30 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168c****

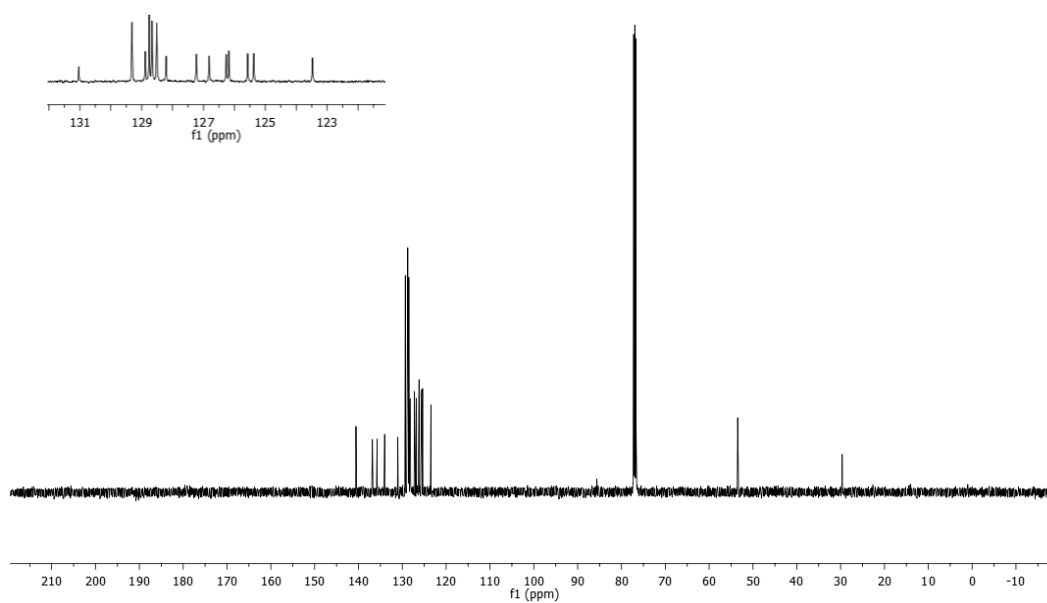
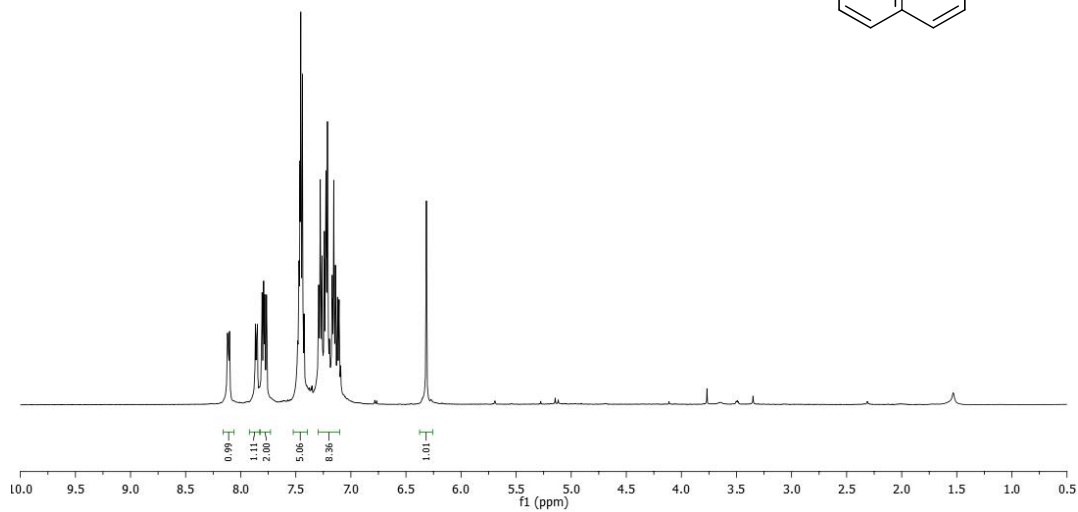
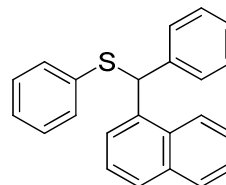
**Anexo 31 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168d****

**Anexo 32 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168e****

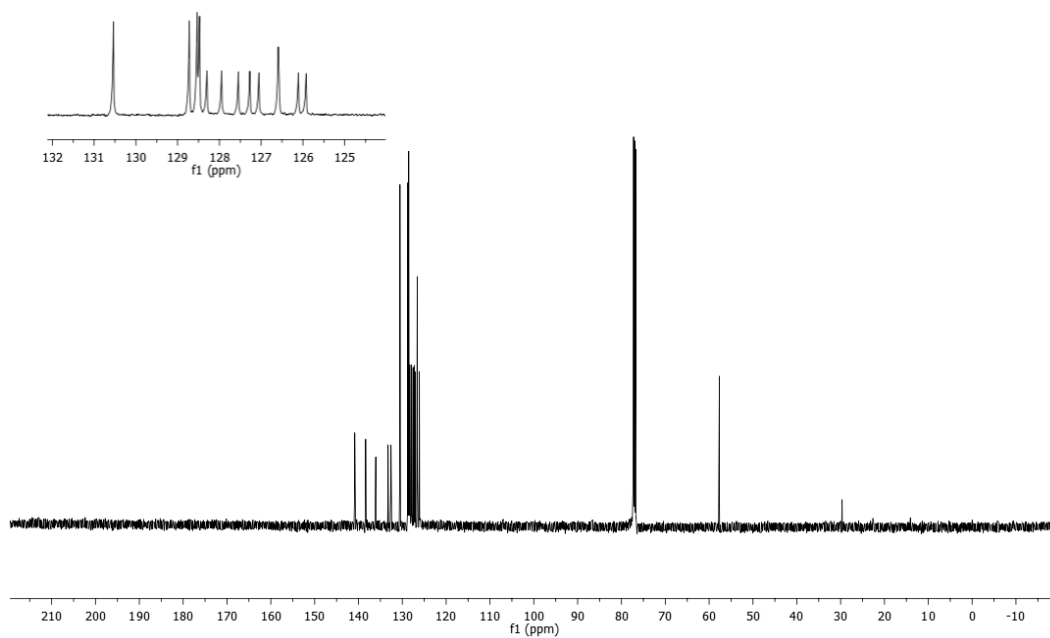
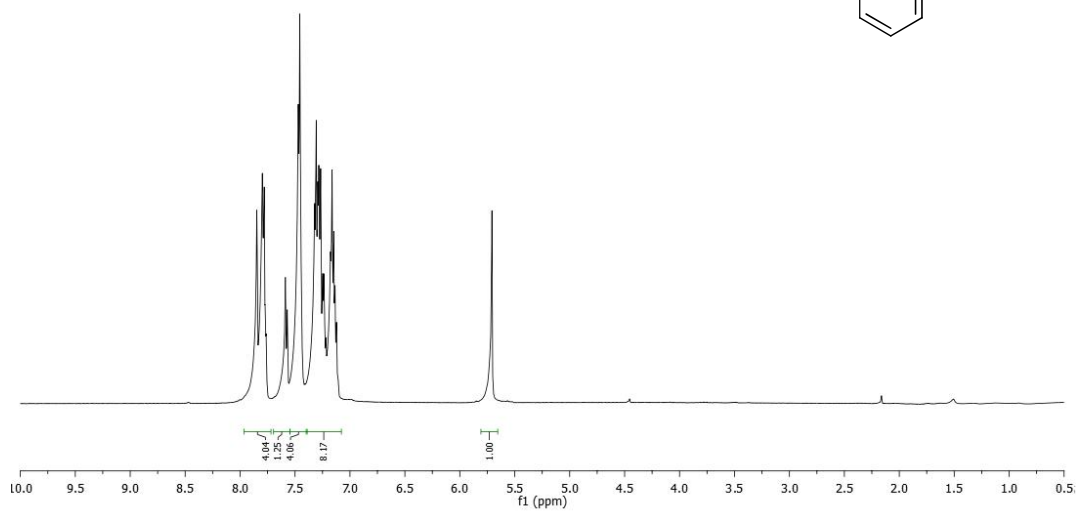
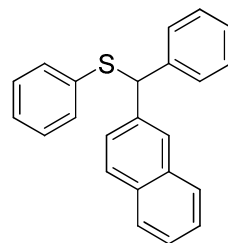
**Anexo 33 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168f****

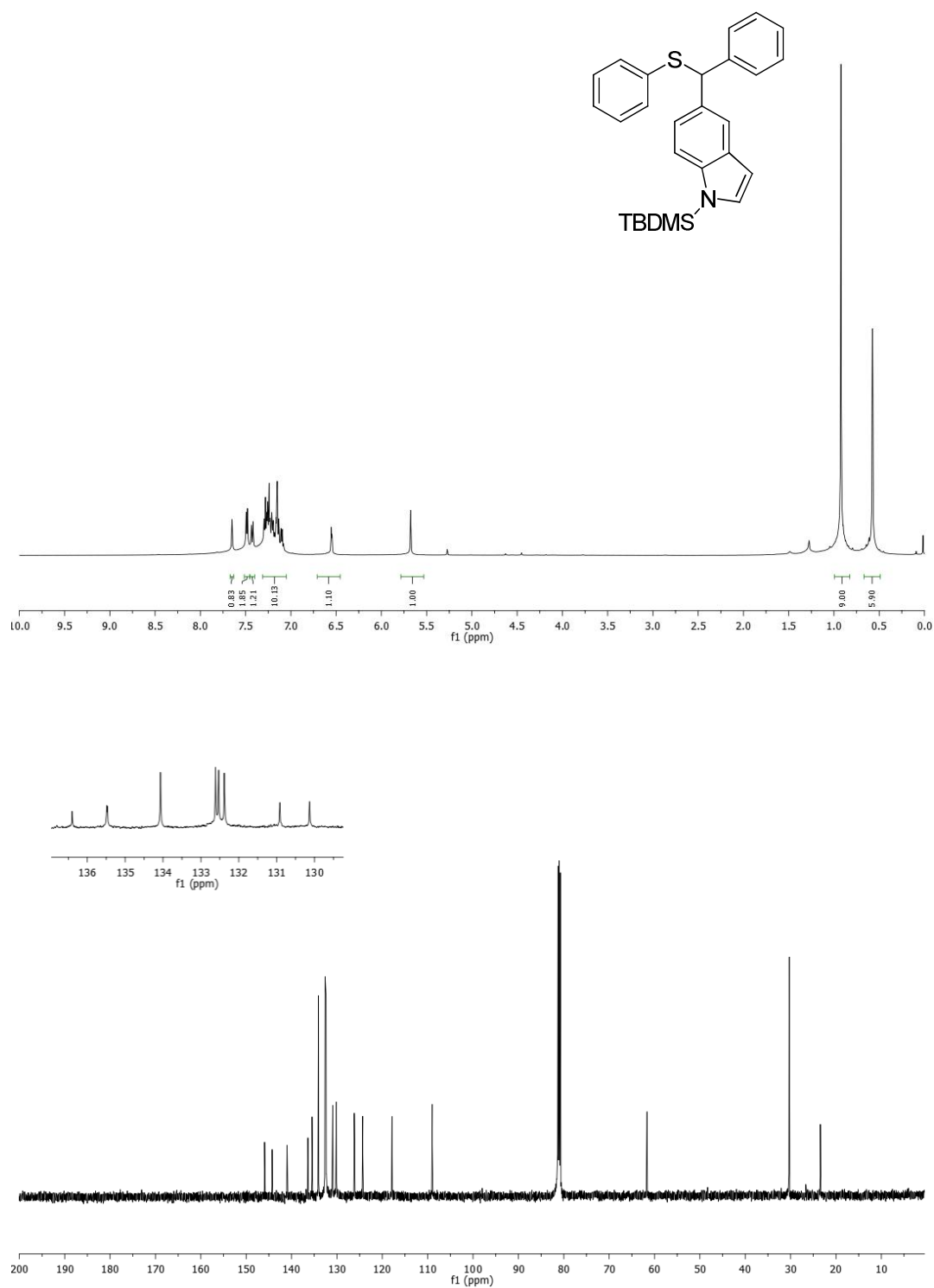
**Anexo 34 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168g****

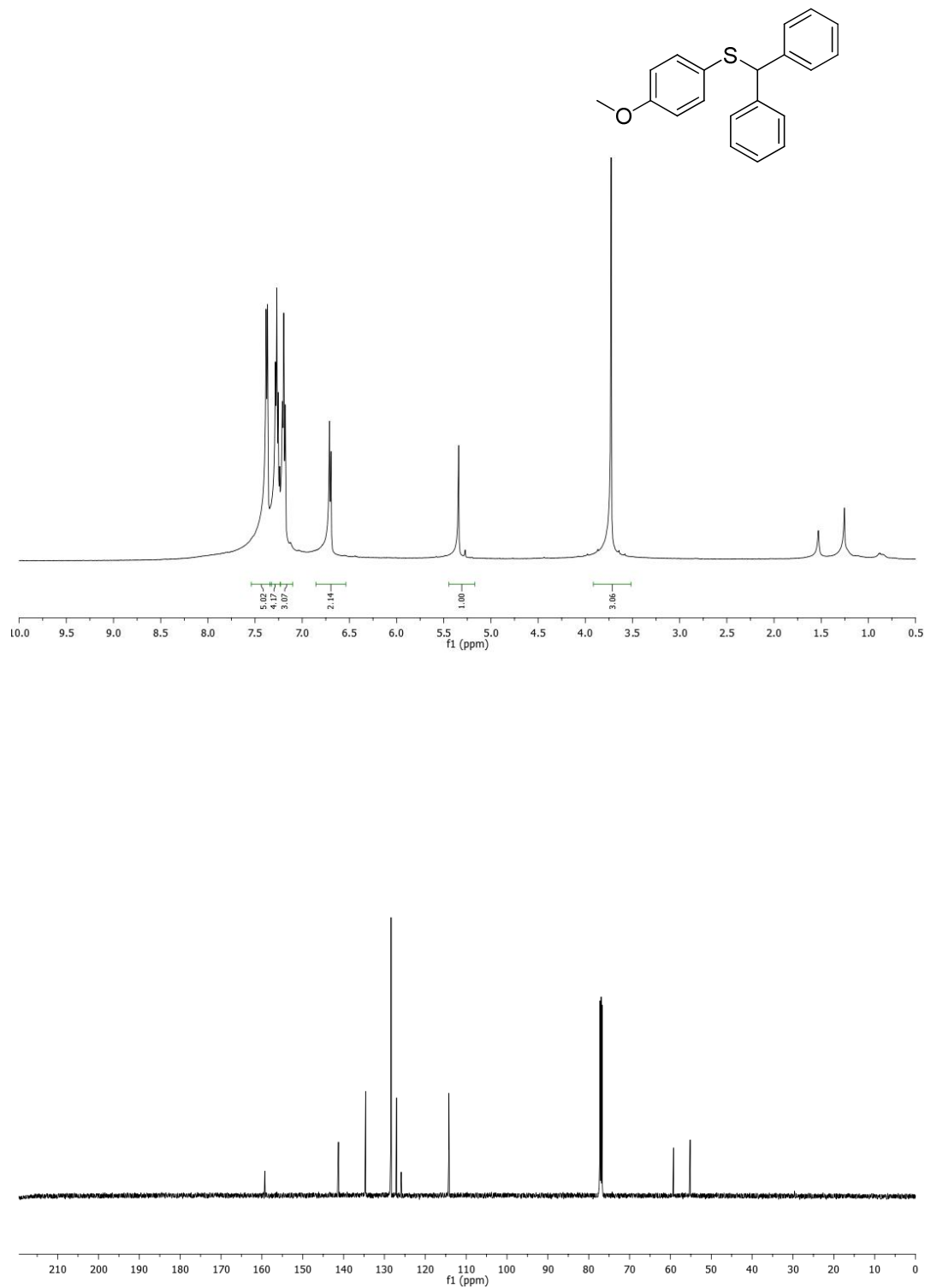
**Anexo 35 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168h****

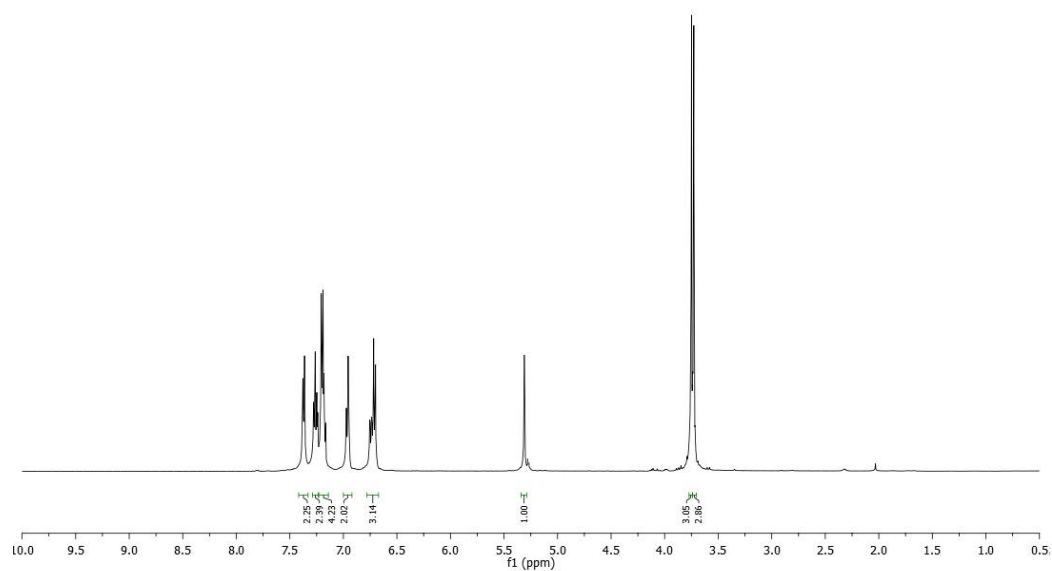
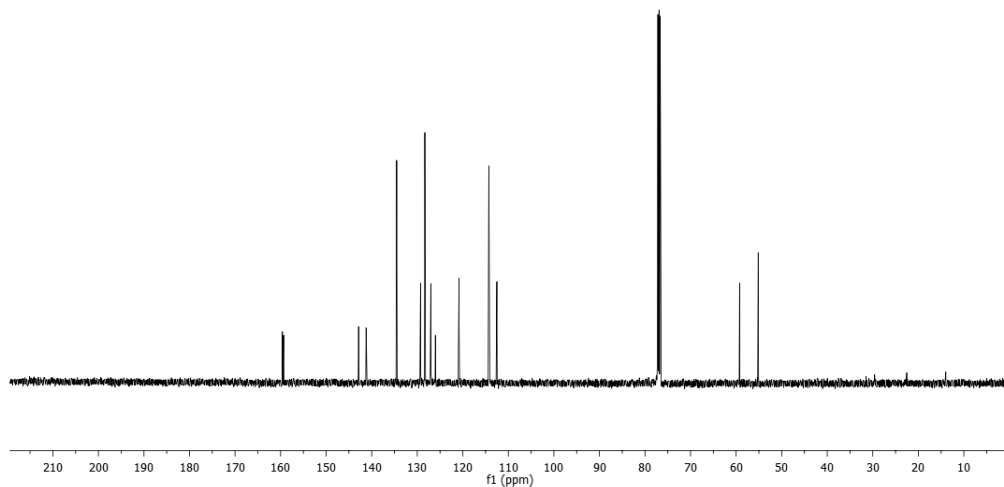
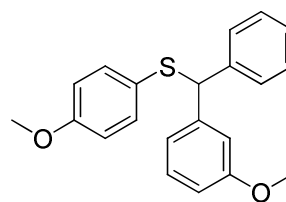
**Anexo 36 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168i****

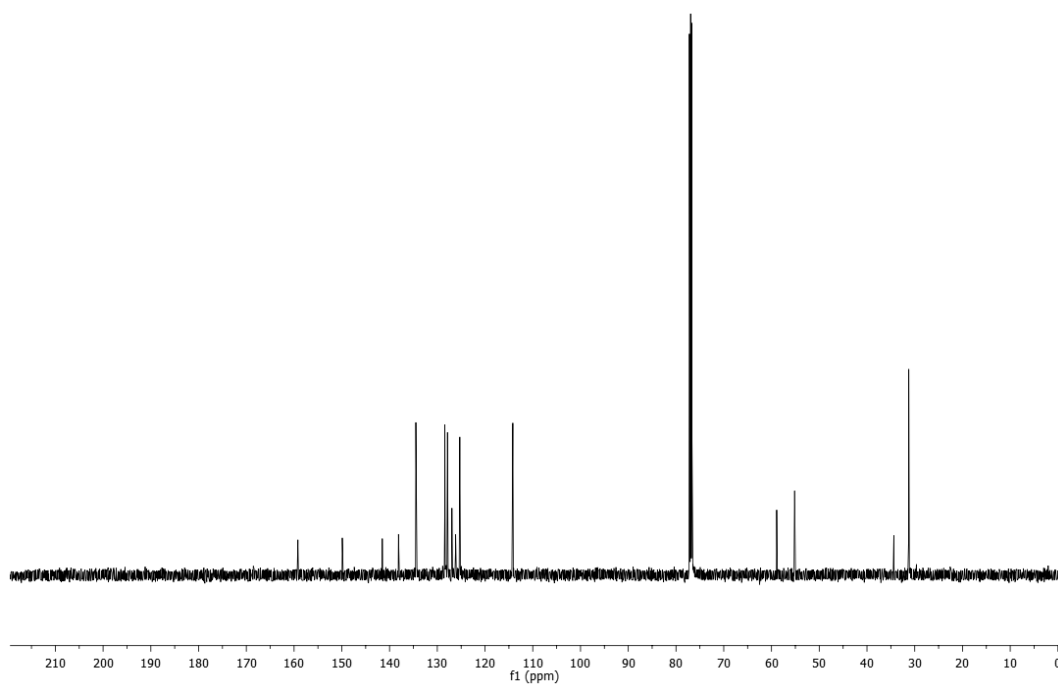
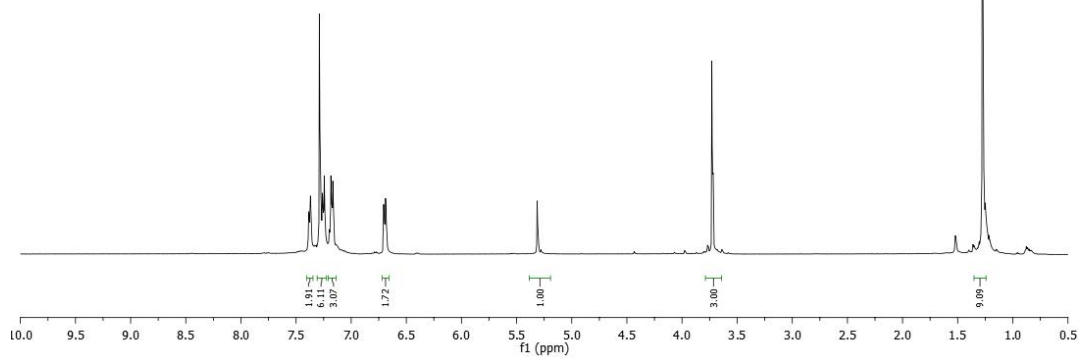
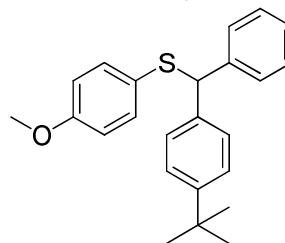


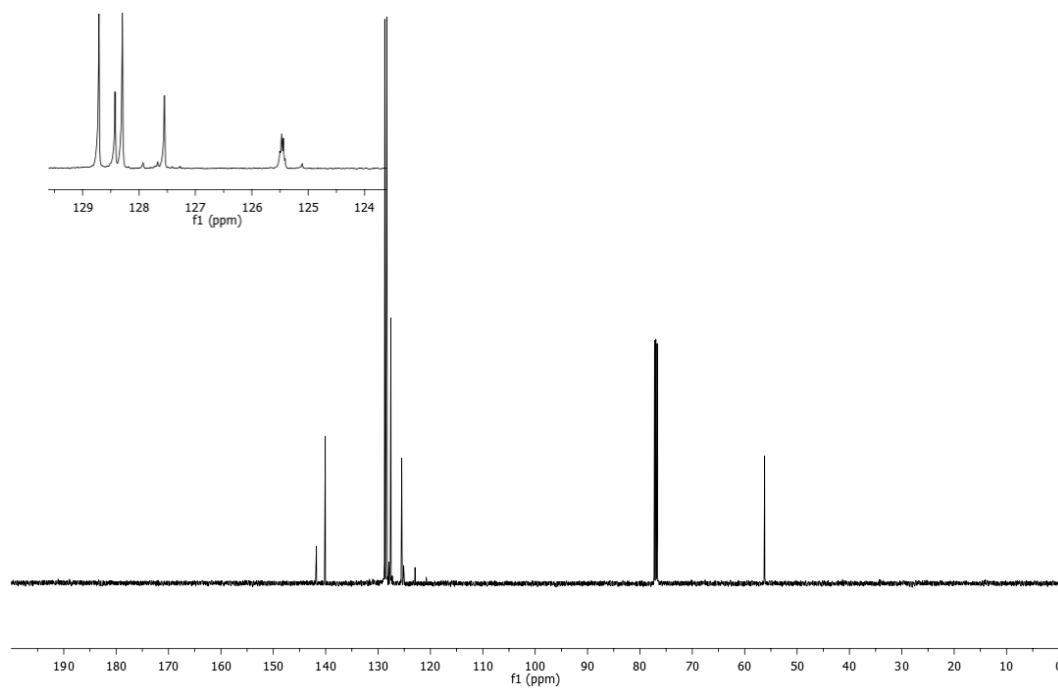
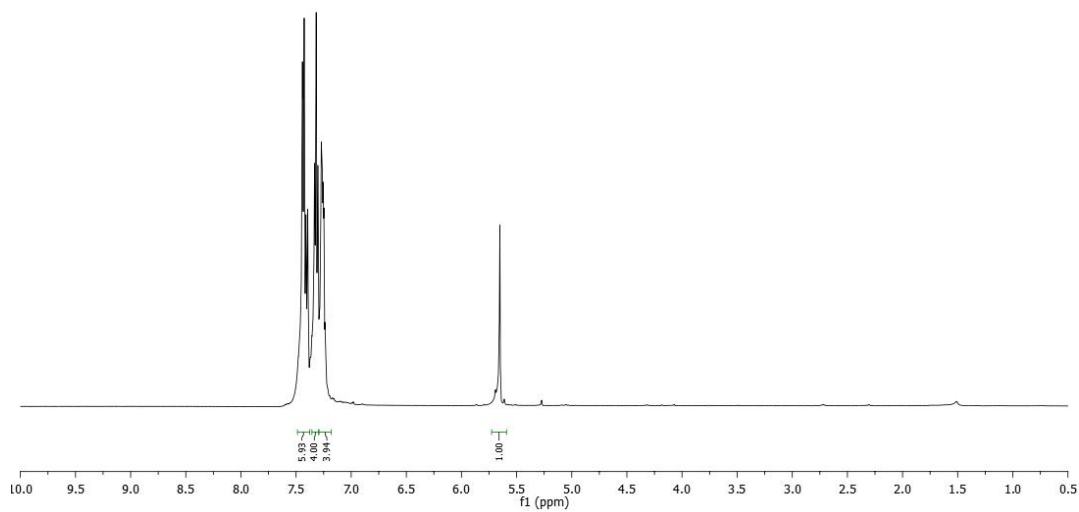
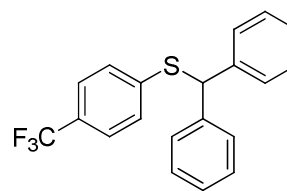
**Anexo 37 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168j****

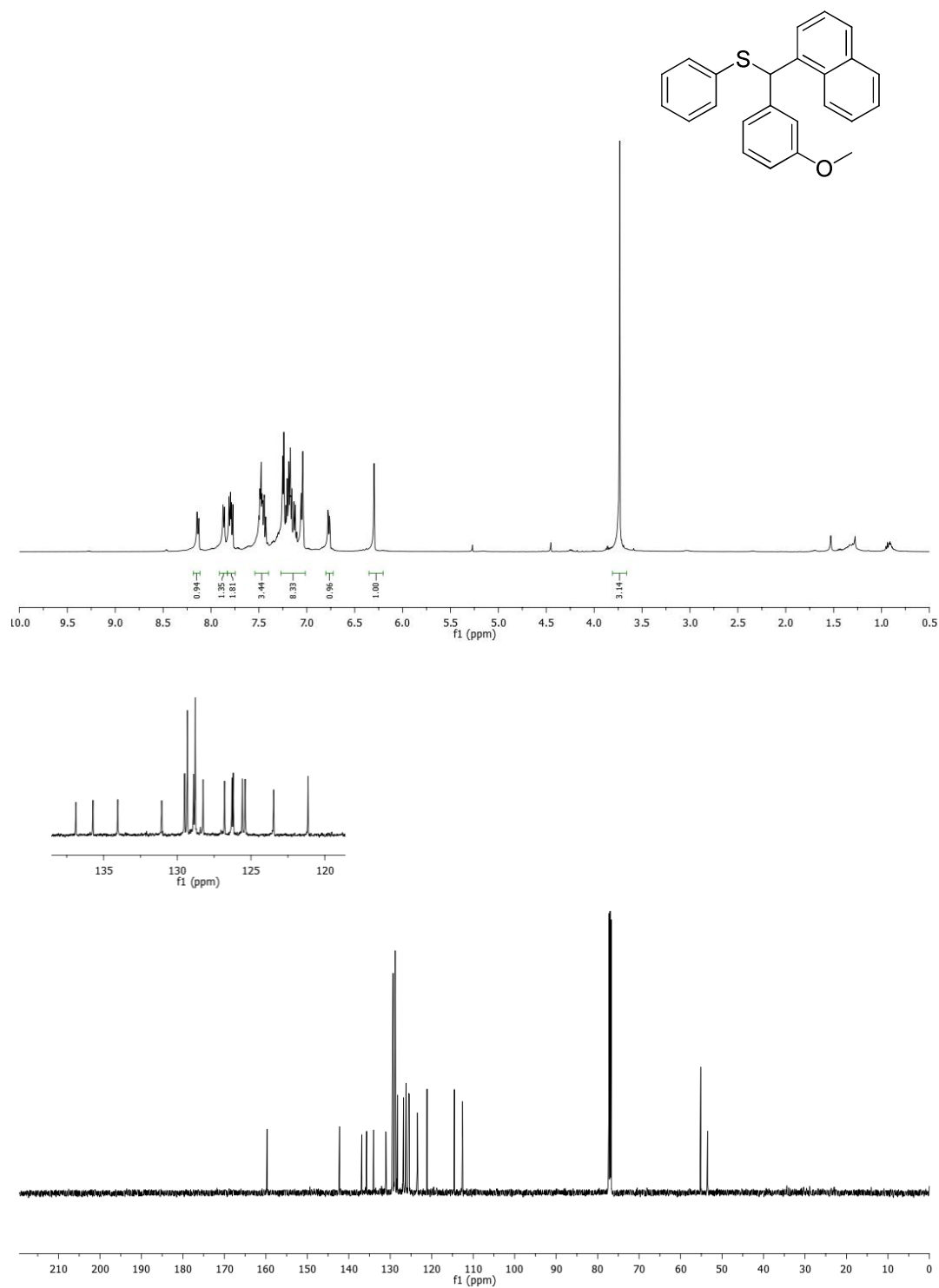
**Anexo 38 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168k****

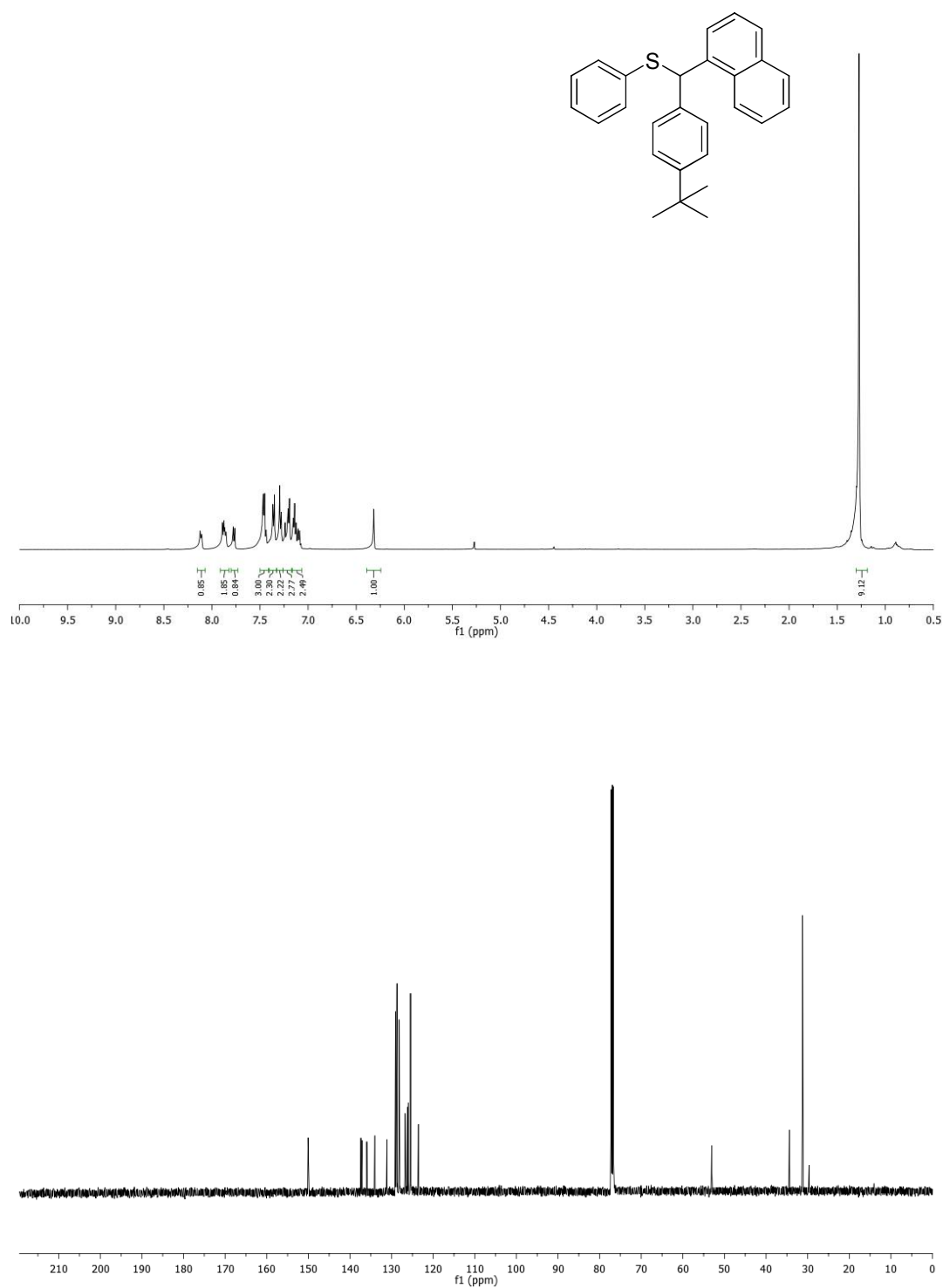
**Anexo 39 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168I****

**Anexo 40 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 168m**

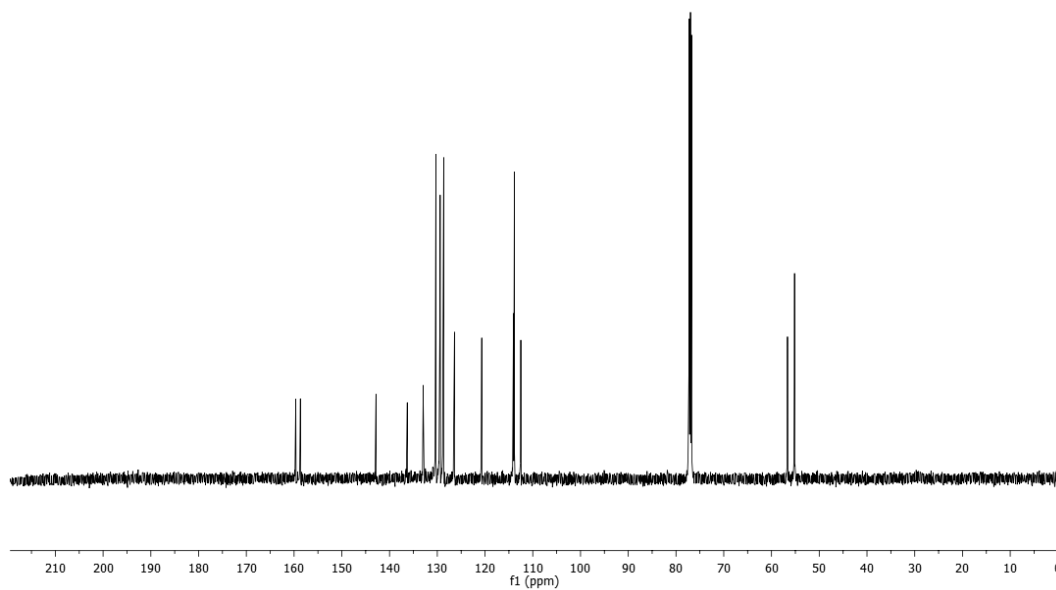
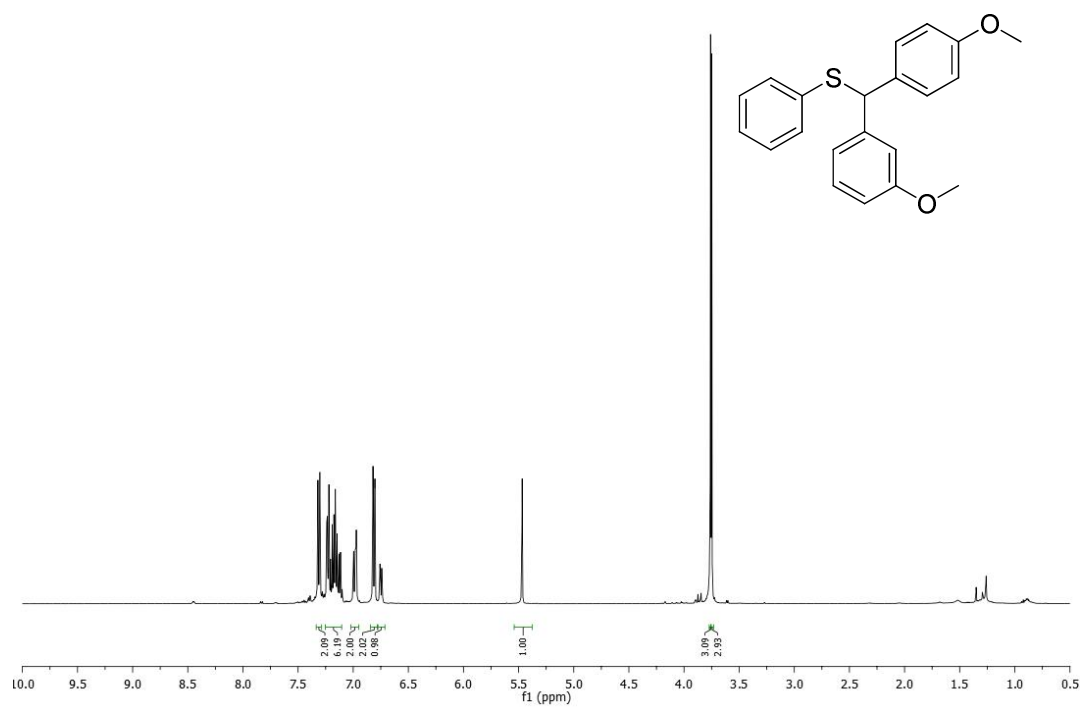
**Anexo 41 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168n****

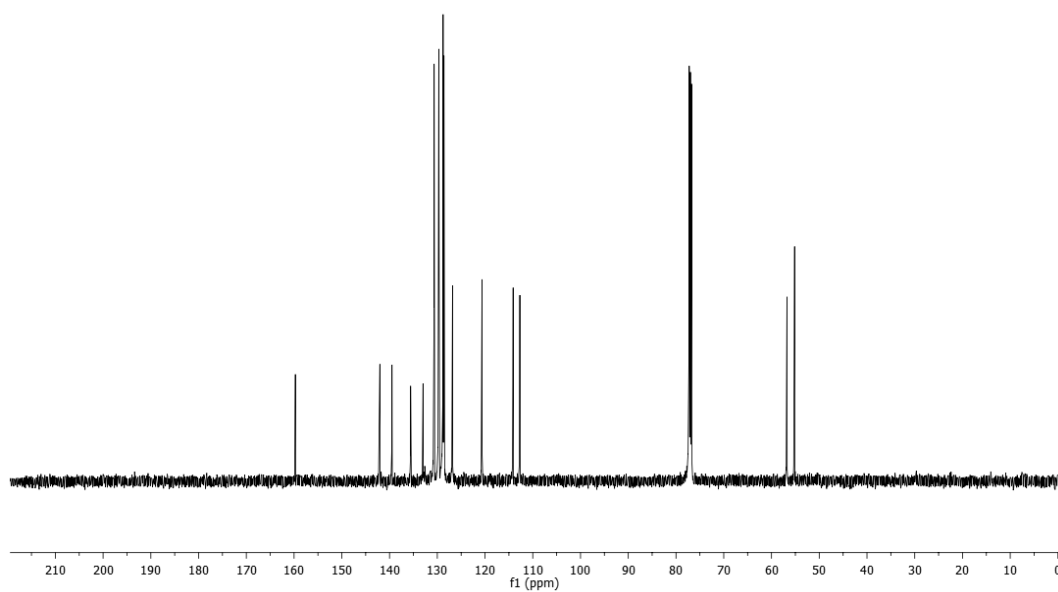
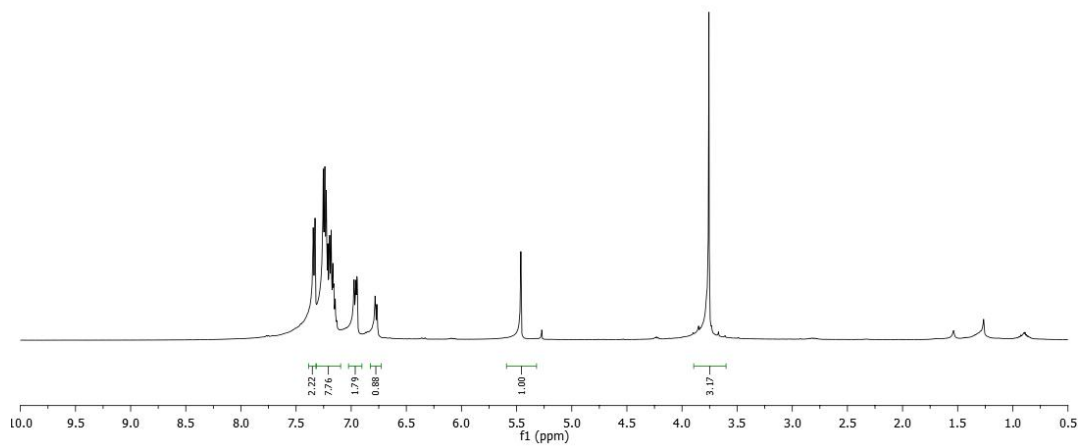
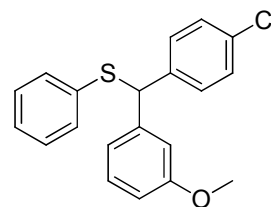
**Anexo 42 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168o****

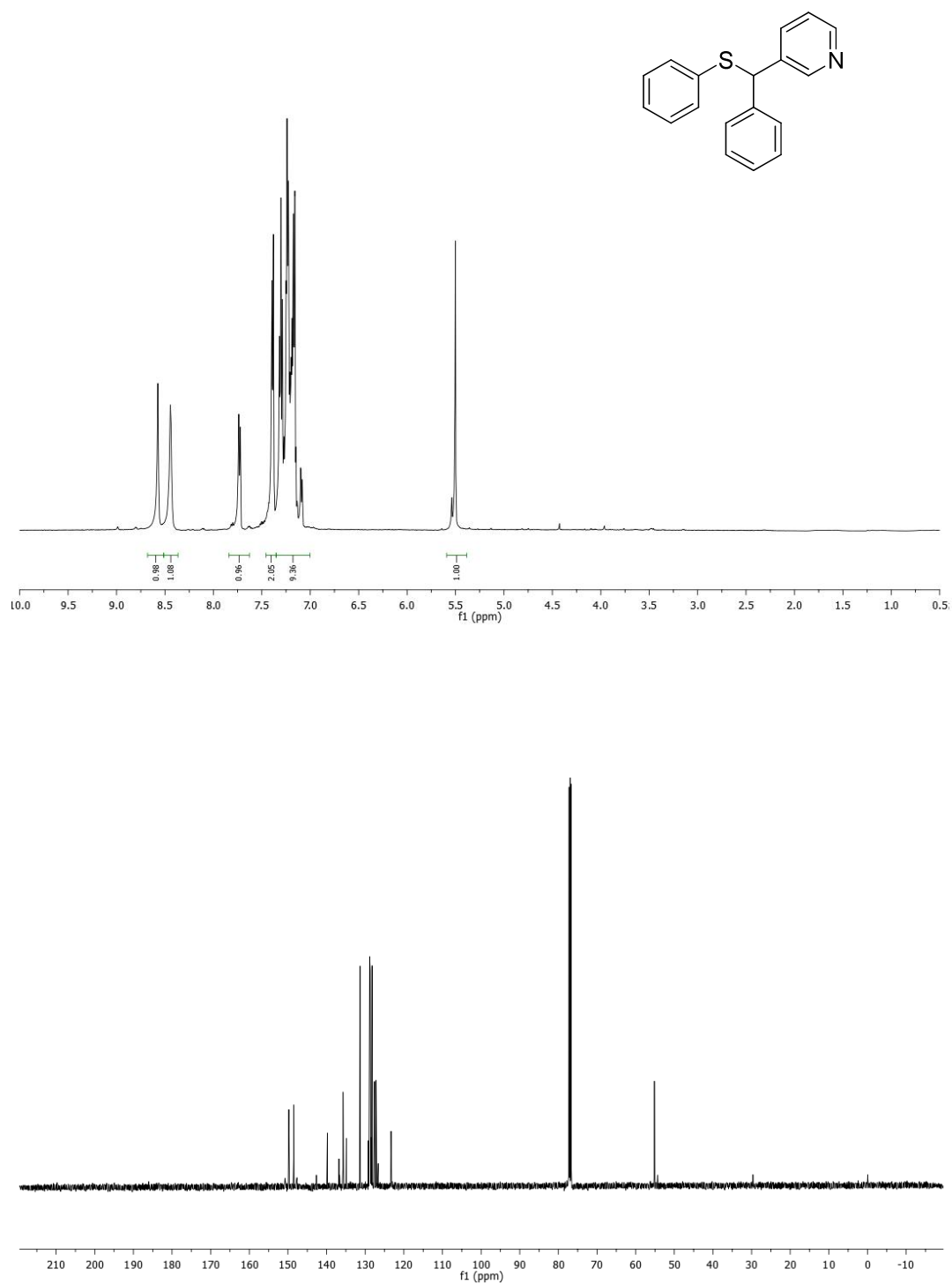
**Anexo 43 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168p****

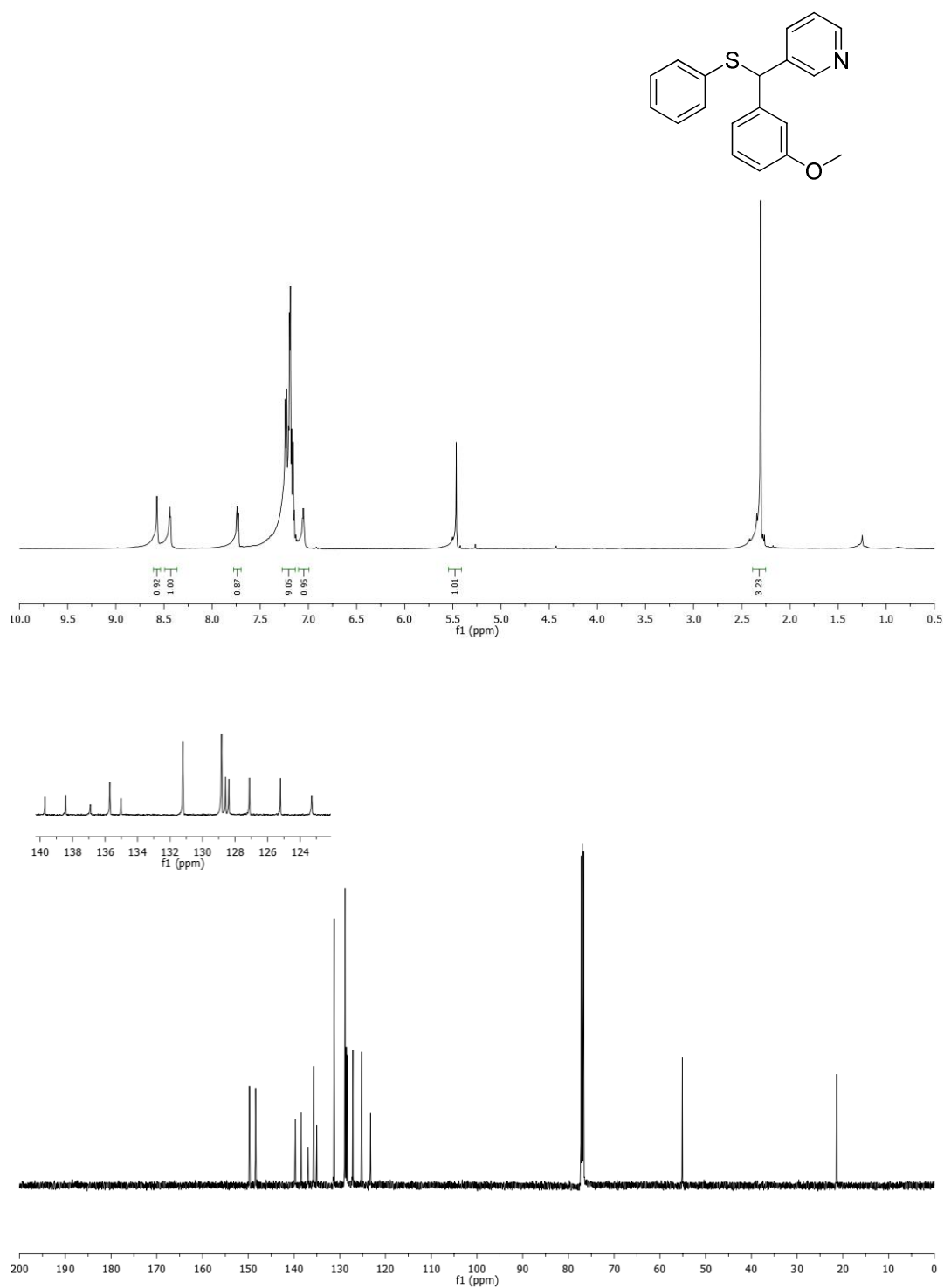
**Anexo 44 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168q****

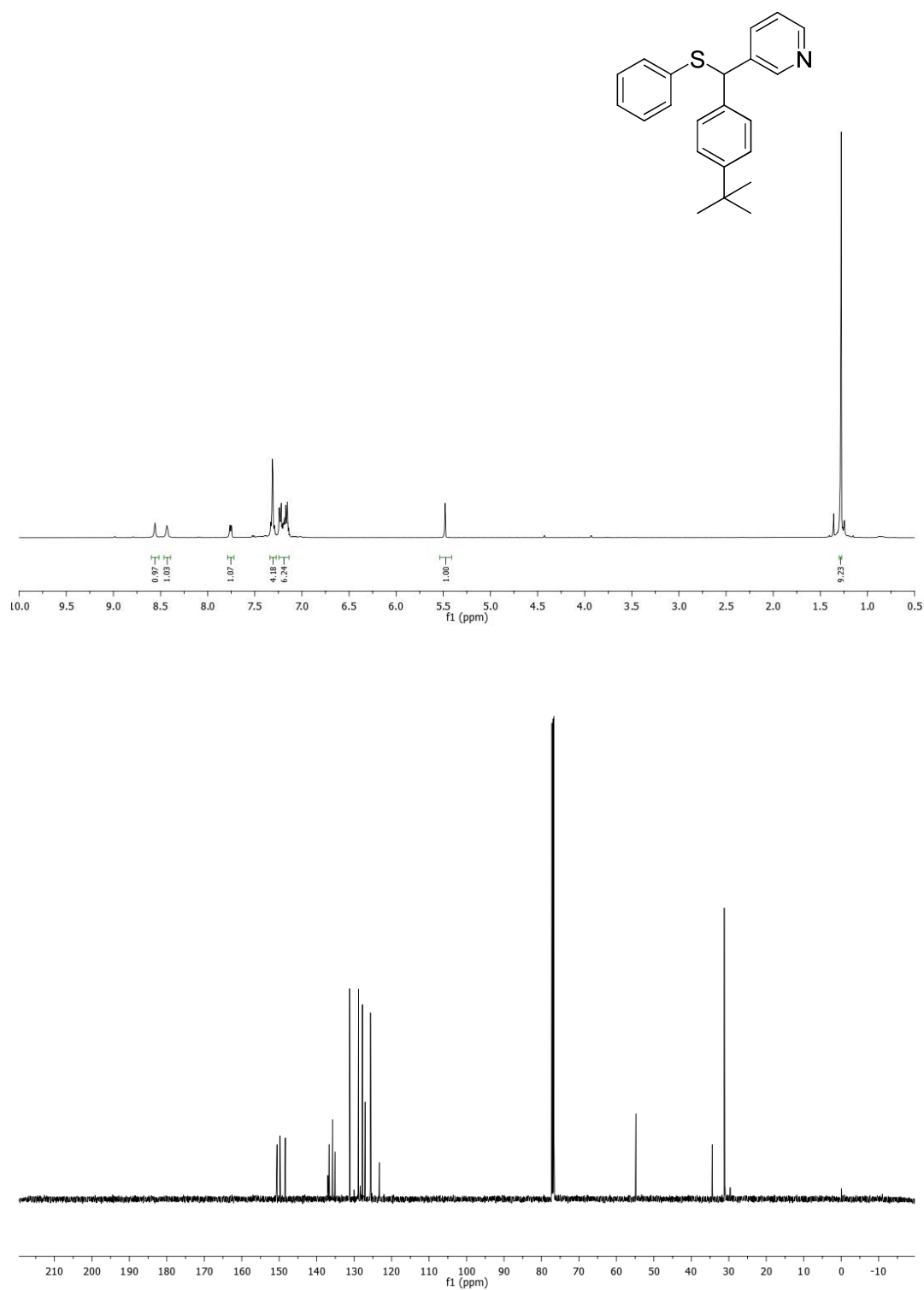


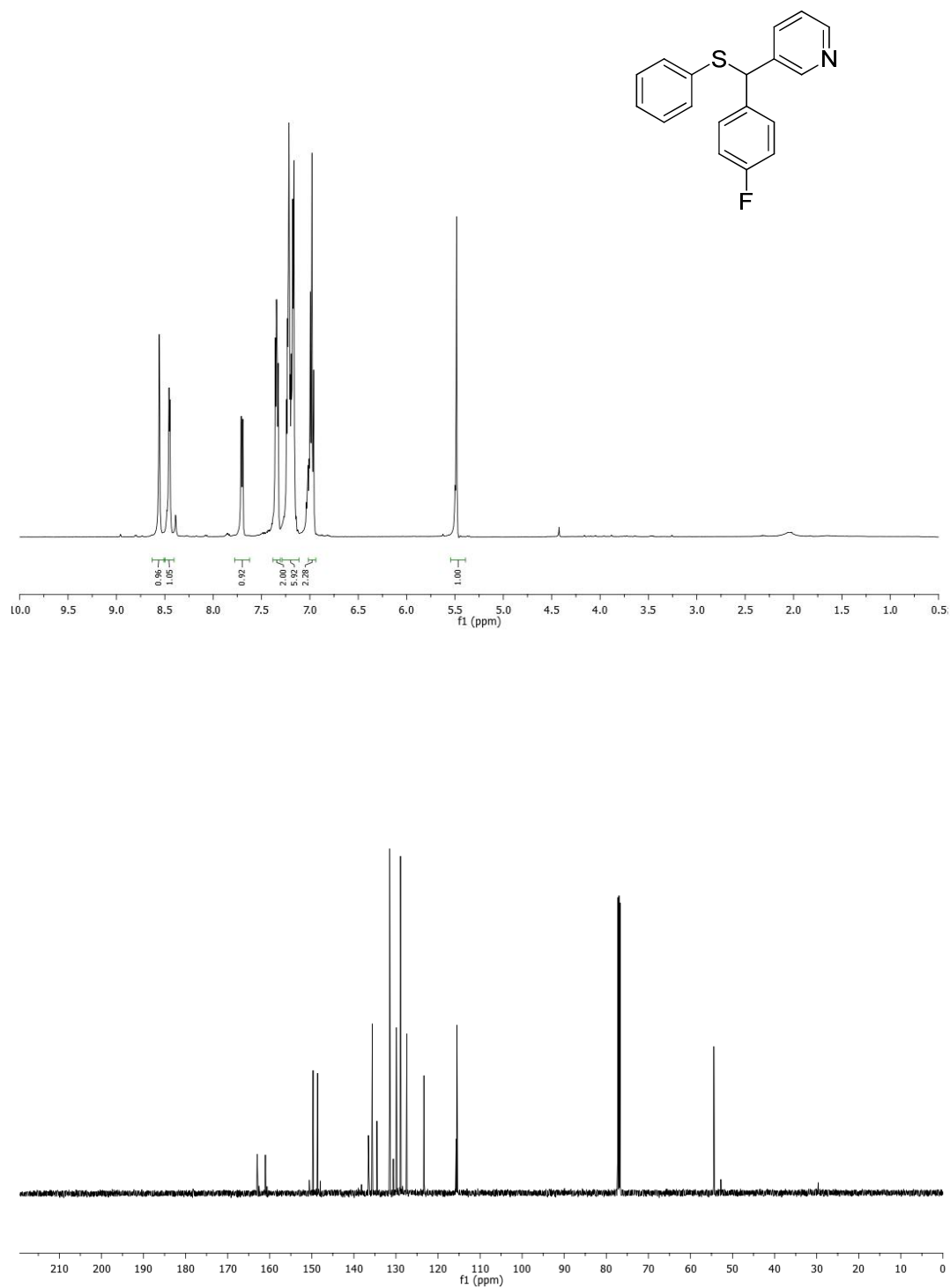
**Anexo 45 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168r****

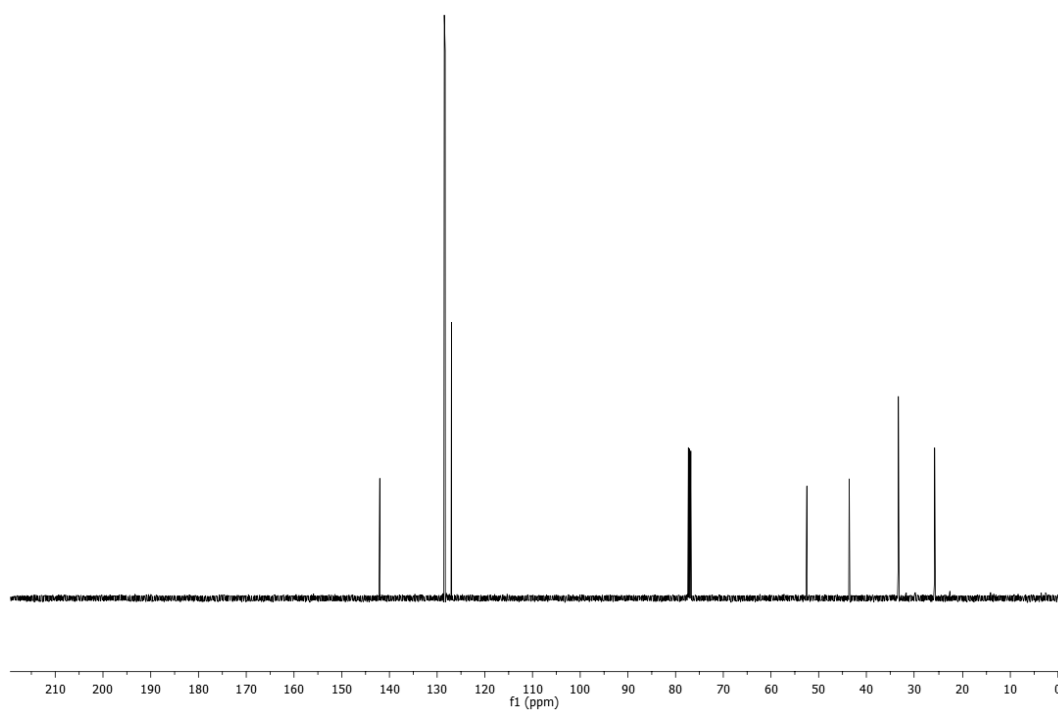
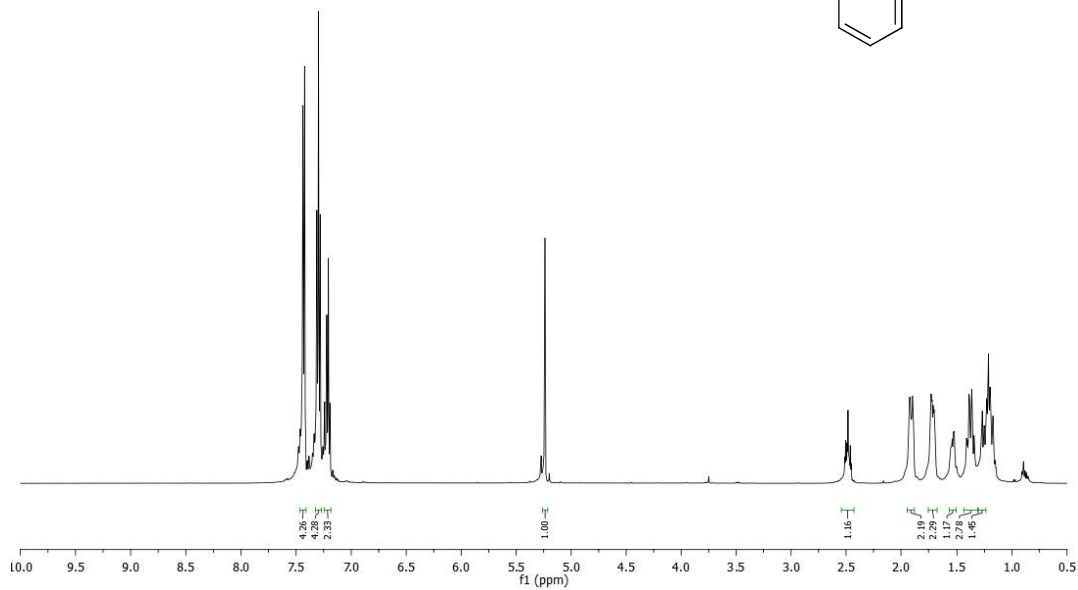
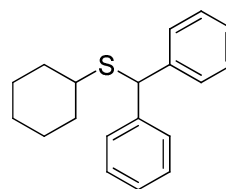
**Anexo 46 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **168s****

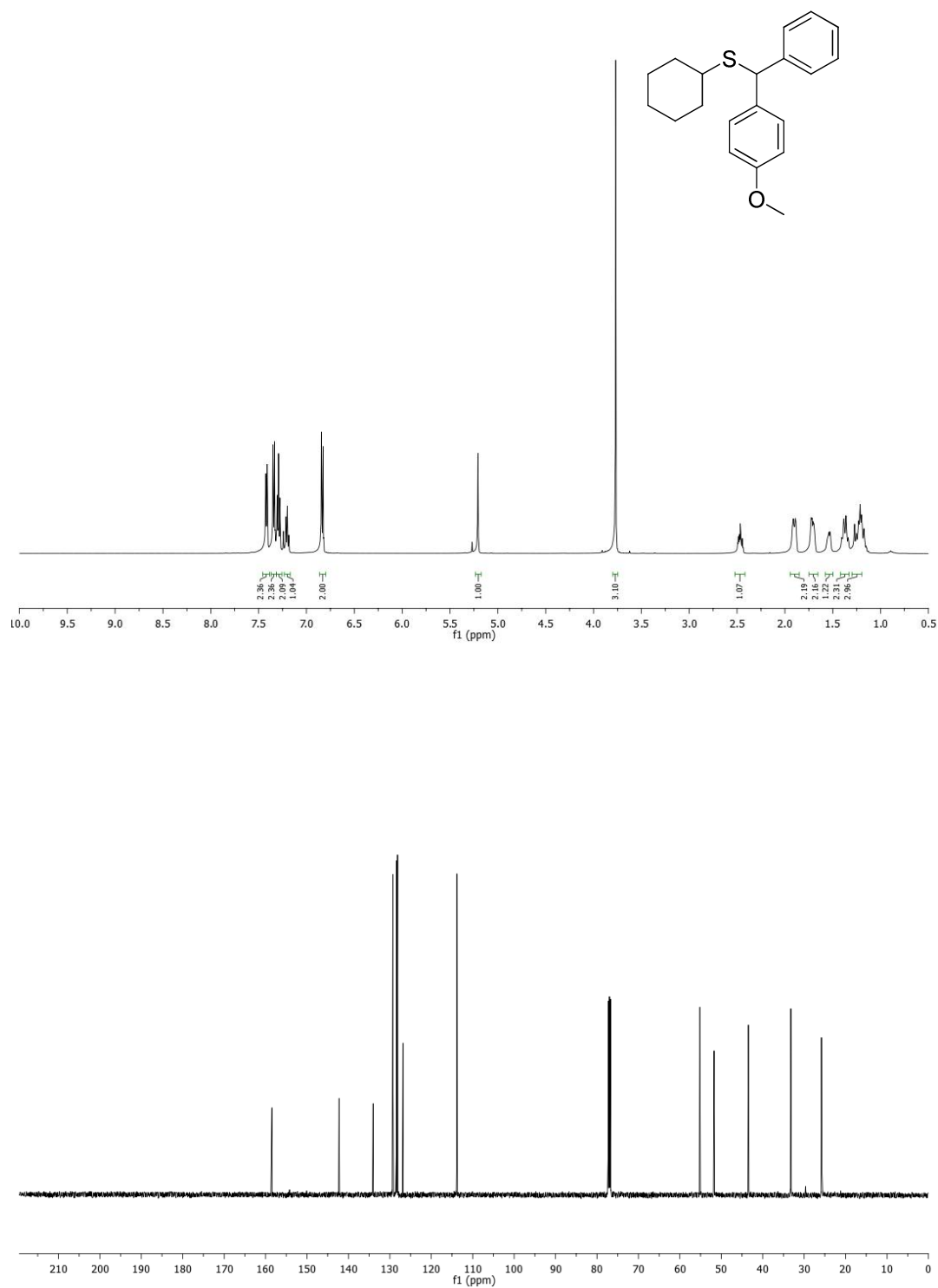
**Anexo 47 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **126a****

**Anexo 48 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **126b****

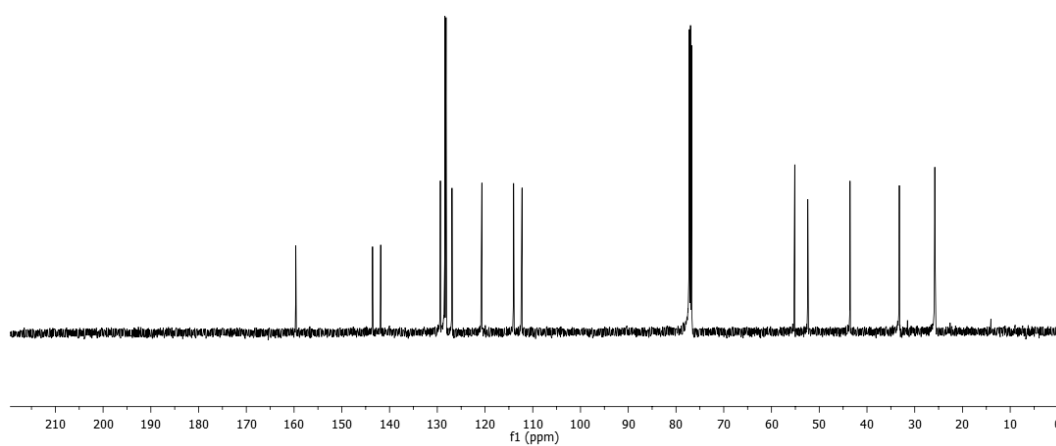
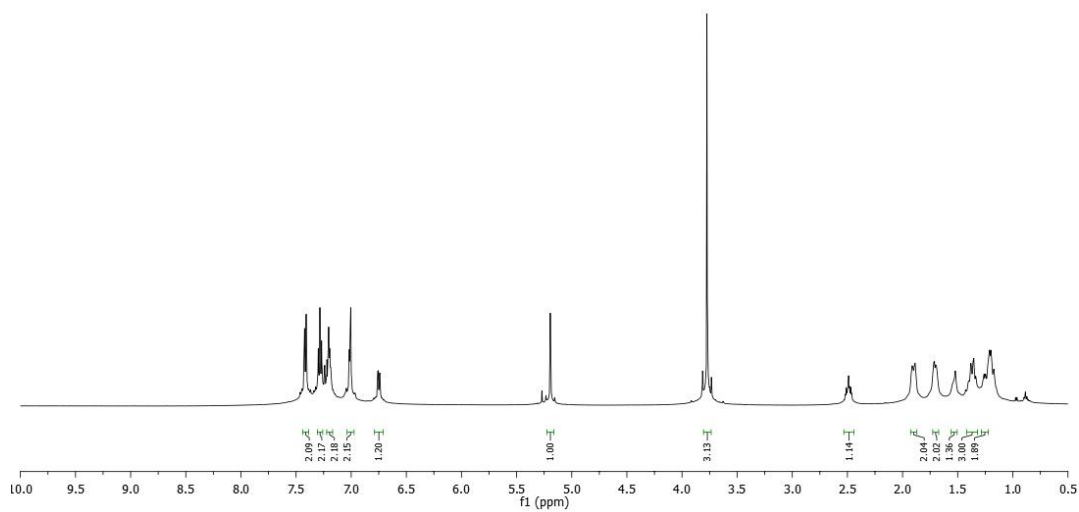
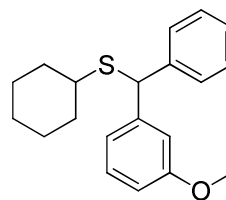
**Anexo 49 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **126c****

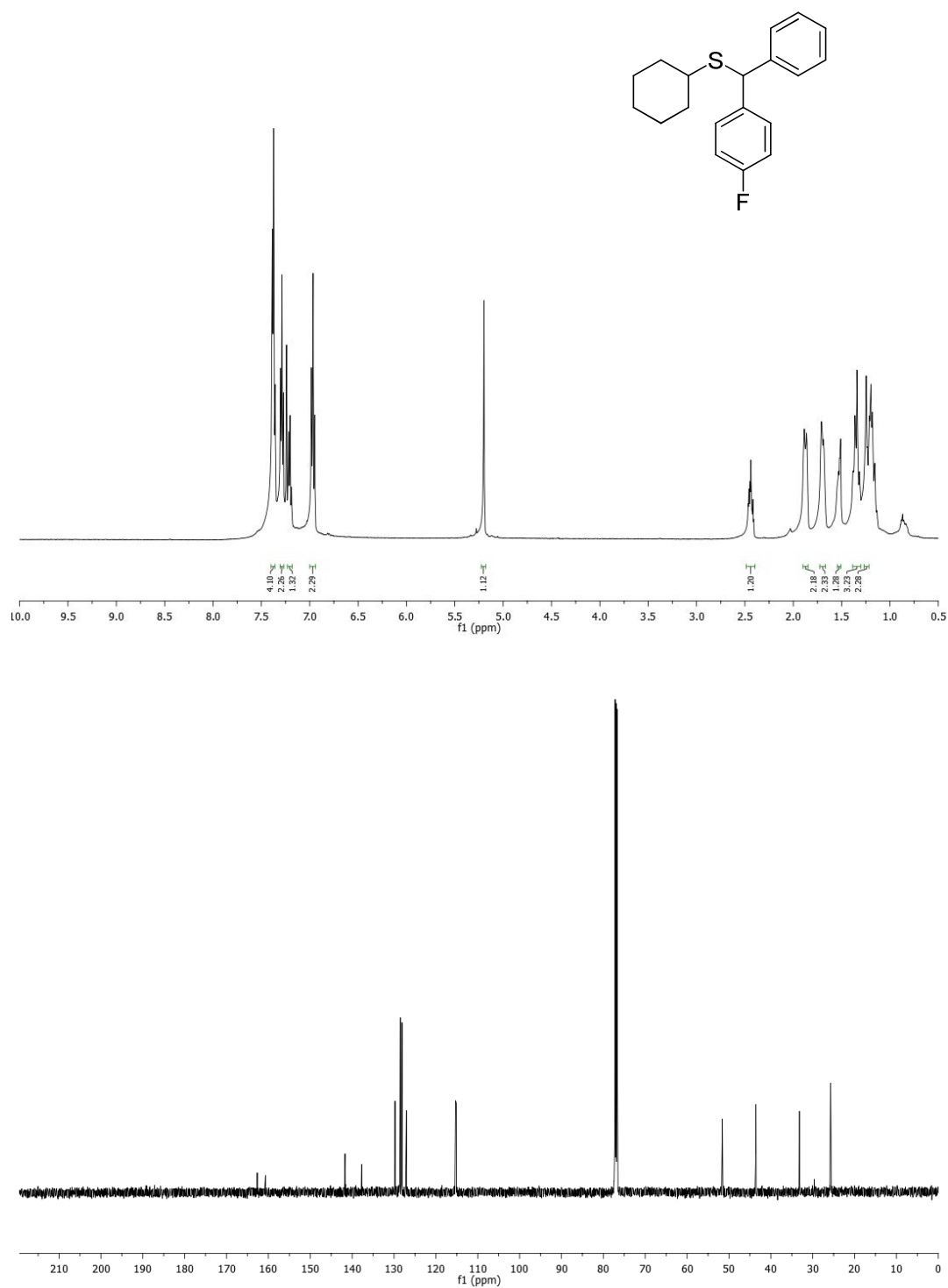
**Anexo 50 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **126d****

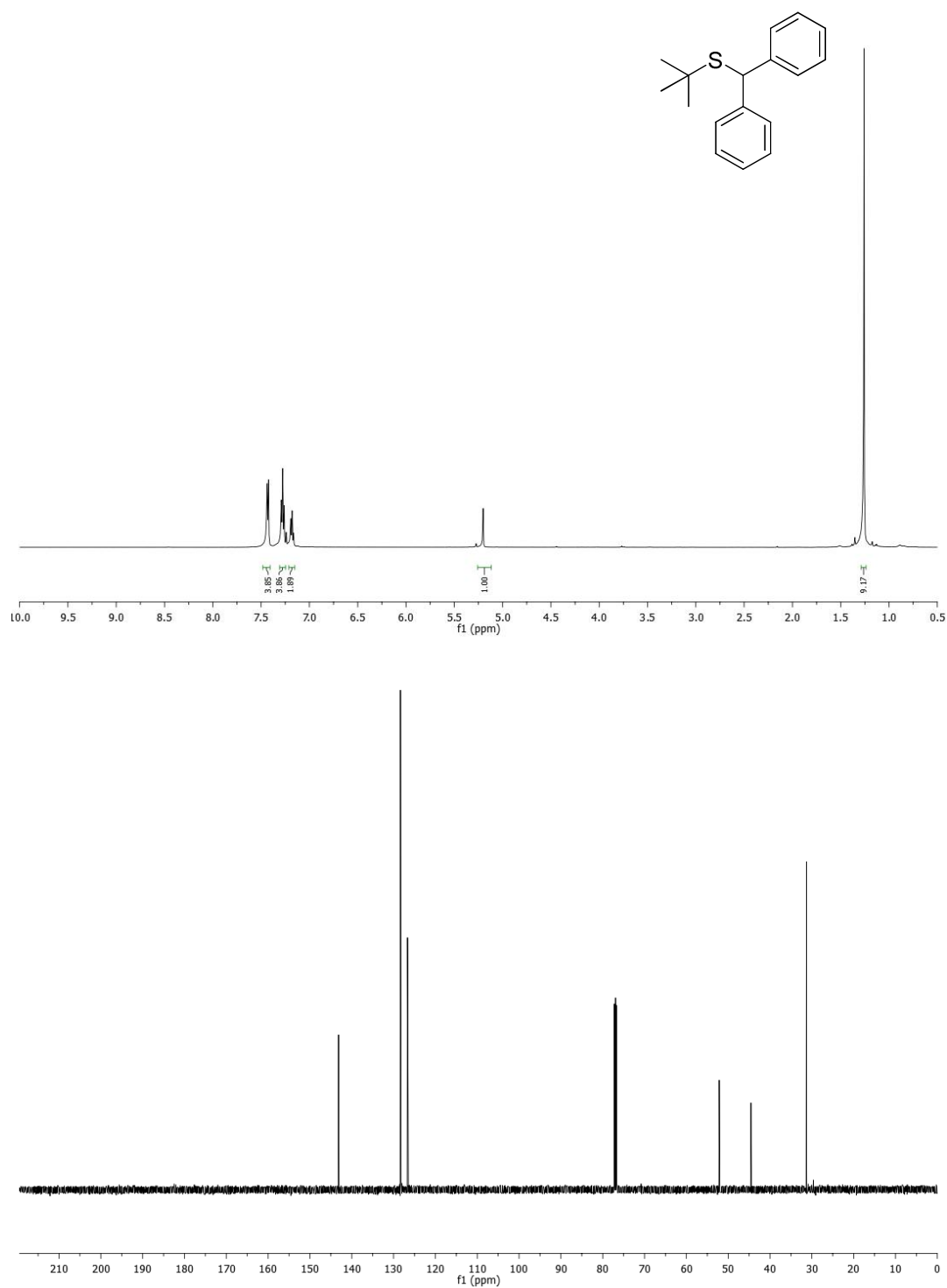
**Anexo 51 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129a****

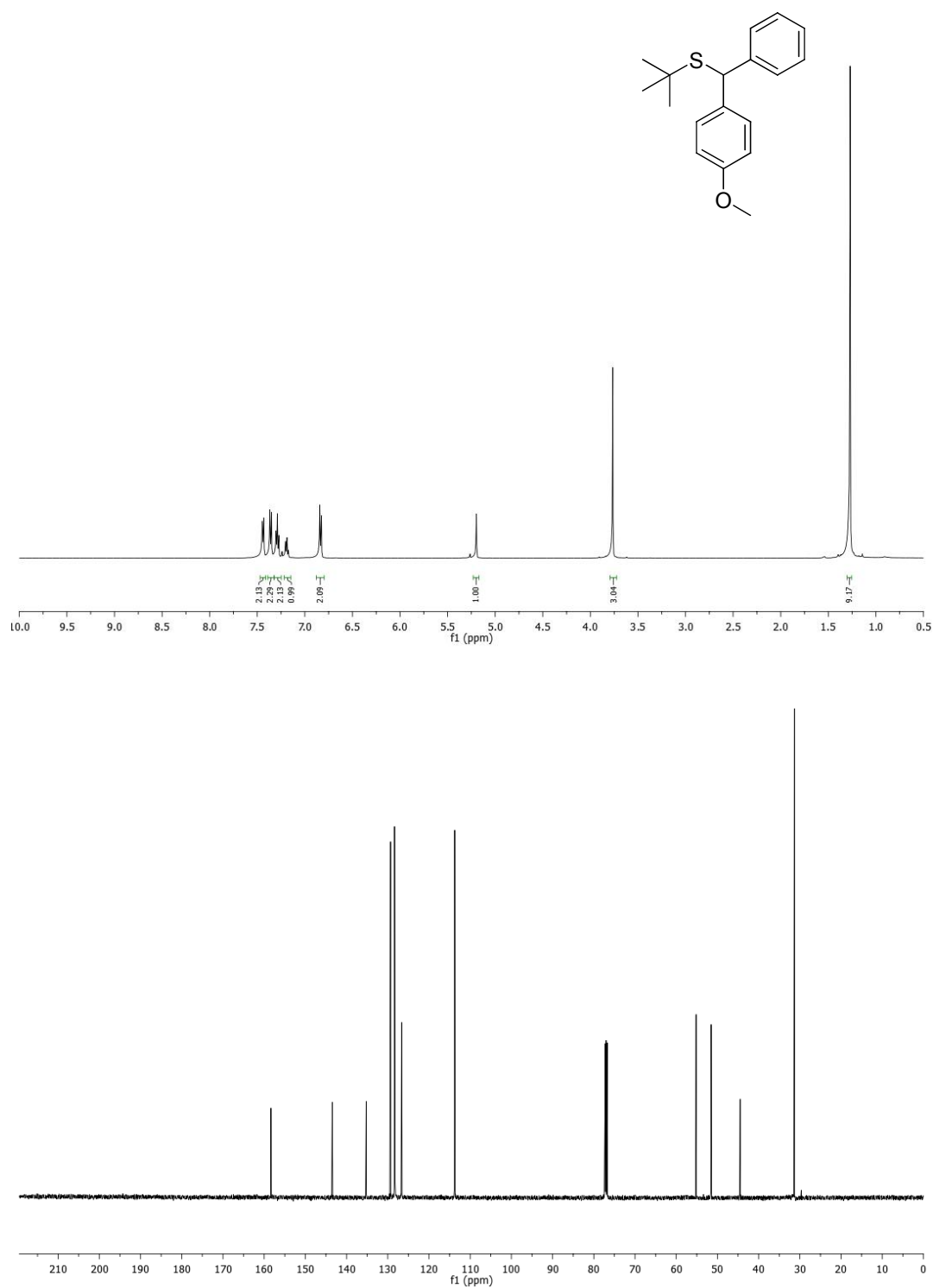
**Anexo 52 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129b****

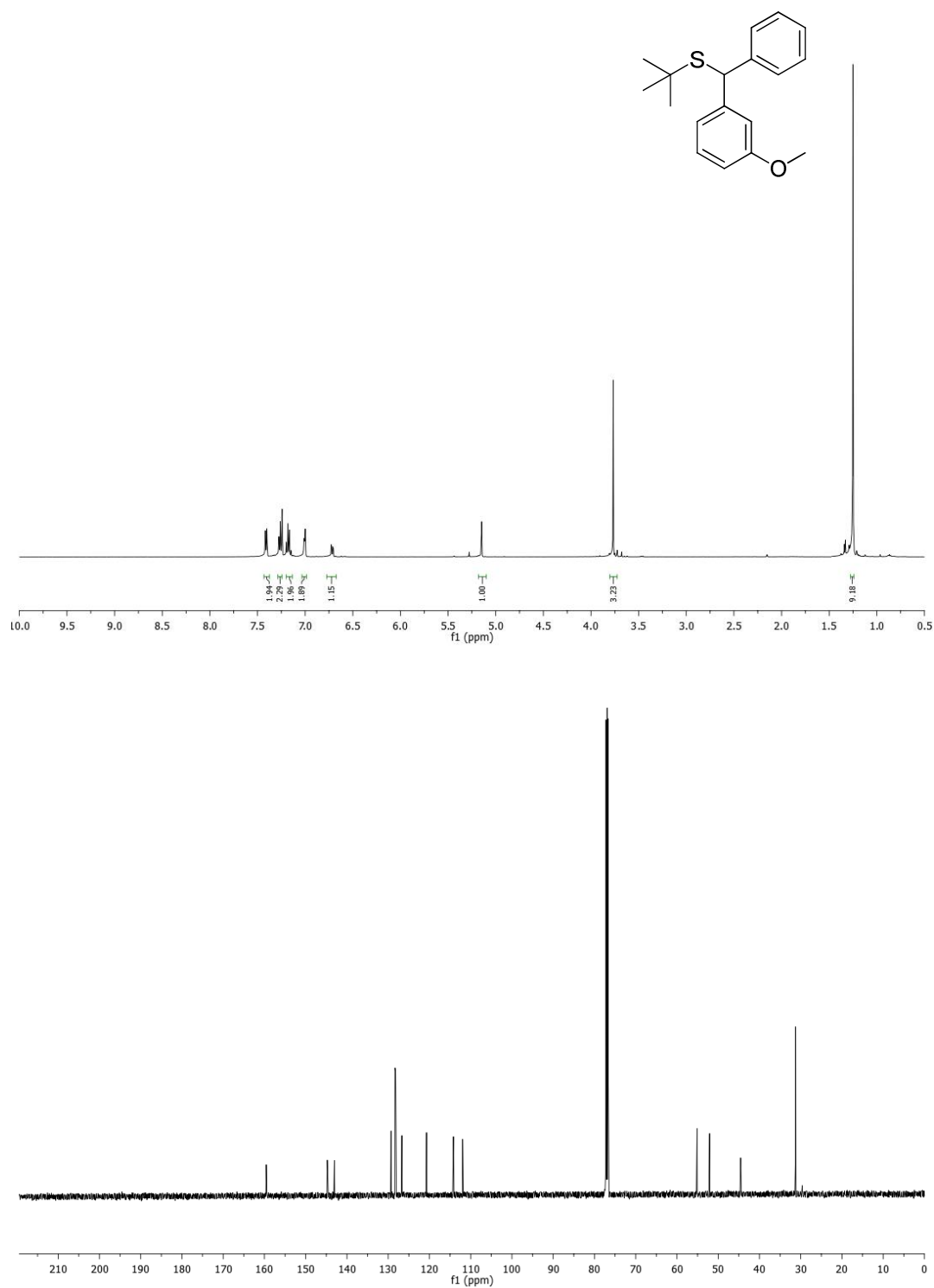


**Anexo 53 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129c****

**Anexo 54 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129d****

**Anexo 55 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129e****

**Anexo 56 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129f****

**Anexo 57 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129g****

**Anexo 58 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **129h****